

ZUR PHARMAKOKINETIK DES CARBENICILLINS
BEI EXTREM HOHER DOSIERUNG

Dirk Hölzel

—
1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554404_0039

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Zur Pharmakokinetik des Carbenicillins
bei extrem hoher Dosierung

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den
Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Dirk Hölzel
aus Bad Landeck
Mainz 1973

Fachbereichsdekan: Professor Dr. J. Janecke

Referent: Professor Dr. D. Höffler

Korreferent: Professor Dr. H. P. Wolff

Tag der mündlichen Prüfung: 27.6.1973

Gesamtherstellung:



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLECHEN I

TELEFON 06132/5711



Zur Pharmakokinetik des Carbenicillins bei extrem hoher Dosierung

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
II. Carbenicillin	2
1. Chemie	2
2. Wirkungsmechanismus	5
3. Wirkungsbereich	6
4. Resistenzentwicklung	16
5. Nebenwirkungen	16
6. Pharmakokinetik	23
III. Material und Methode	26
1. Dauerinfusion des Carbenicillins	26
2. Blutentnahme zur Bestimmung der Konzentrationenwerte	27
3. Bestimmung der Carbenicillin-Konzentration nach einmaliger i.v.-Injektion der Substanz	27
4. Problematik des Aktivitätsverlustes in verschiedenen Milieus und bei unterschiedlichen Temperaturen	28
5. Konzentrationsbestimmung des Carbenicillins im Serum	30
a. Allgemeines	30
b. Spezielle Schwierigkeiten bei der Konzentrationsbestimmung des Carbenicillins	31
c. Praktisches Vorgehen	32

IV. Ergebnisse	37
1. Blutspiegelkurve bei Dauerinfusion	37
a. Spiegelvoraussage	37
b. in vivo bestimmte Konzentrationen	38
c. HWZ-Bestimmung nach Dauerinfusion	43
d. HWZ gegen Dosis	43
e. HWZ gegen Cr^{51} -EDTA-Clearance	48
f. Angleichungsversuch mit Hilfe eines Korrekturfaktors	48
2. Spiegelverlauf nach intravenöser Injektion unterschiedlicher Carbenicillin-Dosen	53
3. Langfristige Überprüfung des Konzentrations-Verlaufs	60
4. Zur Frage der Dosisabhängigkeit des Verteilungsvolumens	62
V. Anmerkung (Nebenwirkungen)	62
VI. Diskussion der Ergebnisse	69
1. Infusionsversuche	69
2. Spiegelverlauf nach intravenöser Injektion unterschiedlicher Carbenicillin-Dosen	71
3. Langfristige Überprüfung des Konzentrations-Verlaufs	71
4. Zur Frage der Dosisabhängigkeit des Verteilungsvolumens	72
Zusammenfassung	74
Literaturverzeichnis	76

I. Einleitung

Das 1967 aufgefundene halbsynthetische Penicillin Carbenicillin (α -Carboxybenzyl-Penicillin) ist gegen ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Keime wirksam. Das besondere praktische Interesse liegt in seiner Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien und hier speziell gegen Pseudomonas-Stämme.

Eine optimale antibiotische Therapie ist bei Kenntnis pharmakokinetischer und toxikologischer Daten der Antibiotika sowie der MIC (minimalen inhibitorischen Konzentration) des infektionsauslösenden Erregers zu verwirklichen. Da die MIC jedoch nur in Ausnahmefällen beim Therapiebeginn bekannt ist, muß man von Erfahrungswerten ausgehen.

Aus verschiedenen Untersuchungen (siehe Abschnitt über den Wirkungsmechanismus des Carbenicillins) geht hervor, daß die MIC des Carbenicillins auf Pseudomonas-Stämme relativ hoch liegt. Insbesondere bei Infektionen, die durch diese Keimart hervorgerufen werden oder deren Erreger nicht bekannt sind, werden also sehr hohe Dosen erforderlich. Dabei darf jedoch nicht beliebig hoch dosiert werden, um keine toxische Spiegelhöhen zu erreichen. Auch die relativ hohen Kosten des Carbenicillins sind zu berücksichtigen.

Es ist also von großem praktischen Interesse, die Größenordnung der Blutspiegel zu wissen, die von einer bekannten Dosis bei einer der möglichen Applikationsarten erreicht

wird. Da die Blutspiegelbestimmung eine komplizierte Untersuchung darstellt, lassen sich die Werte im Einzelfall in der Praxis allein schon wegen des Zeitaufwandes nicht bestimmen. Da andererseits die Notwendigkeit der Kenntnis der Spiegelverläufe besteht, wurden von Höffler u. Mitarb. (32) mittels der von Dost (21) entwickelten mathematischen Vorstellungen (siehe auch Koeppel u. Höffler (50, 51)) Spiegelschätzungen für Carbenicillin aufgestellt. Dabei erfolgte die Errechnung der Werte durch Computerprogramme und ließ Konzentrationsvoraussagen für alle Dosen und Dosisintervalle zu sowie zusätzliche Spiegelschätzungen bei jedem Grad von Niereninsuffizienz.

Hierbei bestand die Frage, inwieweit eine Übereinstimmung dieser Spiegelvoraussagen mit den in vivo erreichten Serumspiegelwerten, insbesondere bei extrem hoher Dosierung, herrschte. Zur Beantwortung dieser Frage mußten Blutspiegel an einem Kollektiv von Probanden bestimmt und mit den Spiegelschätzungen des Computerprogramms verglichen werden.

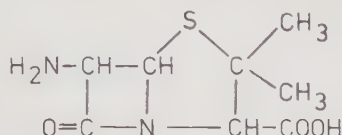
II. Carbenicillin

1. Chemie

Das Carbenicillin wurde im Sommer 1967 von den Beecham Laboratorien in England herausgebracht (Acred u. Mitarb. (1)). Bei dieser Substanz handelt es sich um ein halbsynthetisches Penicillin, das aus der 6-Aminopenicillansäure (siehe Abbildung 1) hergestellt wird.

Abbildung 1

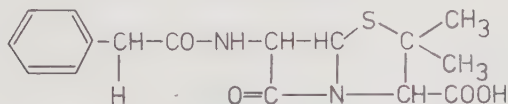
Strukturformel der 6-Aminopenicillansäure



Betrachtet man die Struktur von einem anderen halbsynthetischen Penicillin, dem Ampicillin (siehe Abbildung 2), so sieht man, daß dort ionisierte Substituenten in die Seitenkette von Benzylpenicillin eingeführt sind, und zwar ein basischer Substituent, eine Aminogruppe, in α -Stellung. Diese Abänderung der Struktur von Benzylpenicillin führt zu einer Steigerung der Aktivität gegen einige gramnegative Bakterien.

Abbildung 2

Strukturformel einiger halbsynthetischen Penicilline



(= Benzylpenicillin)

oder NH_2 (= Ampicillin)

oder COOH (= Carbenicillin)

Legende: Dargestellt ist die Strukturformel für Benzylpenicillin, Ampicillin und Carbenicillin mit ihren unterschiedlichen Substituenten in α -Stellung.

Carbenicillin unterscheidet sich strukturell vom Ampicillin durch den Substituent in der α -Stellung; hier wird ein saurer Substituent eingeführt.

Dabei liegt das Carbenicillin als Salz vor, so daß man die Substanz zusammenfassend als Dinatrium- α -Carboxybenzylpenicillin bezeichnen kann. Als Sammelform ergibt sich: $C_{17}H_{16}N_2O_6S Na_2$; das Molekulargewicht dieser Substanz beträgt 422,4. Carbenicillin ist ein weißes, amorphes Pulver, das 5-6 % Wasser enthält. Es löst sich relativ gut in Wasser, wobei sich ein pH-Wert von 6-8 ergibt. Nach Acred u. Mitarb. (1) ist die Lösung gegen Säuren relativ instabil, die Halbwertszeit bei einem pH-Wert von 2,0 und bei einer Temperatur von 21°C beträgt etwa 140 Minuten, während sie bei gleichem pH-Wert, aber einer Temperatur von 37°C nur ungefähr 30 Minuten beträgt. Bleibt Carbenicillin längere Zeit als Lösung stehen, so tritt eine teilweise Zersetzung in Benzylpenicillin (d.h. herkömmliches Penicillin G) und Kohlensäure ein. Daher empfehlen diese Autoren, die Lösung und auch die Substanz im Kühlschrank aufzubewahren. Im Firmenprospekt über Microcillin (3) ist dagegen angegeben, daß die Substanz bei Raumtemperatur aufbewahrt werden kann.

Aber auch die frische Lösung enthält etwa 0,5-1 % Benzylpenicillin (Acred u. Mitarb. (1)), was für die biologischen Nachweismethoden von Bedeutung ist, und worauf bei der Darstellung der Methodik näher eingegangen wird. In diesem Abschnitt sind auch weitere Angaben zur Haltbarkeit von Carbenicillin-Lösungen gemacht.

2. Wirkungsmechanismus

Nach den Untersuchungen von Butler u. Mitarb. (17) wirkt das Carbenicillin auf die Bakterien, indem es die Synthese der bakteriellen Zellwand-Peptidoglycan-Komponente durch selektive Blockierung des Transpeptidase-Enzyms hemmt, d.h. Carbenicillin hemmt die Biosynthese der Zellwand. Dies würde dem Wirkungsmechanismus der anderen Penicilline entsprechen. Proportional der Konzentration und der Einwirkungszeit des Carbenicillins auf *Stephylokokkus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* kann es dabei bis zur völligen Destruktion des Erregers kommen, wie es Jedlickova u. Mitarb. (40) bei elektronenoptischen Beobachtungen sahen. Klainer u. Mitarb. (46) fanden bei Versuchen mit dem Scanning-Beam-Elektronenmikroskop, welches eine dreidimensionale Sichtbarmachung der Oberflächenmorphologie von Bakterienpopulationen erlaubt, je nach Konzentration des einwirkenden Carbenicillins auf *Pseudomonas*-Keime, eine Aufrauhung der Zelloberfläche, dann eine Ausziehung und einen teilweisen Kollaps der Stäbchen und bei noch höherer Konzentration kollabierte Sphäroplasten, aus denen granuläres Material austrat sowie verschieden geformte Sphäroplasten bei höchster Dosierung. Naumann u. Kempf (68) beschrieben bei subletaler Einwirkung des Carbenicillins das Auftreten von Degenerationsformen. In der Arbeit von Naumann u. Hubmann (67) wurde angenommen, daß die Degenerationsformen für die körpereigenen Abwehrmechanismen leichter angreifbar seien. Eckhard u. Mitarb. (23) fanden bei ihren Untersuchungen, daß trotz morphologischer Schädigung der Bakterien keine Virulenzänderung auftrat. Sie sahen *in vitro* keine Wirkung von Immunseren auf die MIC; die Komplementdosis war hier die limitierende Komponente. Lick-

feld u. Mitarb. (55) schließen aus ihren Versuchen an Pseudomonaskeimen auf eine Hemmung der Proteinsynthese. Es kam bei intakter Membran zu Plasmaverlust.

3. Wirkungsbereich

Das antibakterielle Wirkungsspektrum des Carbenicillins gleicht weitgehend dem des Breitspektrum-Antibiotikums Ampicillin, hat aber einige wichtige Abweichungen. Um die Wirkungsintensität des Carbenicillins auf verschiedene Erreger beurteilen zu können, ist es günstig, die MIC-Werte, die von verschiedenen Autoren ermittelt wurden, heranzuziehen. In der Tabelle 1 findet sich eine Aufstellung mit geometrischen Mittelwerten der MIC auf verschiedene Erreger.

Wenn Carbenicillin auch, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, eine deutliche Wirksamkeit gegen nicht-Penicillinase-bildende Staphylokokken und gegen Streptokokken besitzt, so ist diese Wirksamkeit gegenüber allen grampositiven Keimen schwächer als die des Ampicillins (Walter u. Heilmeyer (100)). Gegen Penicillinase-bildende Staphylokokken-Stämme aber ist die Wirkungsintensität des Carbenicillins wesentlich geringer, d.h. Carbenicillin ist gegen diese Penicillinase nicht stabil.

Isenberg u. Siegel (38) fanden unter 100 Staphylokokkus-aureus-Stämmen 35, die eine Penicillinase produzierten, welche Carbenicillin und Ampicillin inaktivierte. Naumann u. Kempf (68) sprachen von einer "relativen Penicillinase-Stabilität", da bei Staphylokokkus-aureus-Stämmen mit Penicillinasebildung, die gegen Penicillin-G resistent waren, Carbenicillin-Konzentrationen von 6,25 bis 25 mcg/ml

noch inhibitorisch wirksam waren. Sie sprachen von "relativ", da die Empfindlichkeit auf Carbenicillin deutlich niedriger

Tabelle 1

MIC-Werte von Carbenicillin in mcg/ml

Streptococcus pneumonia	0,5
Staphylococcus aureus Oxford	0,5
(Penicillinase - negativ)	
Staphylococcus aureus	50
(Penicillinase - positiv)	
Streptococcus faecalis	25
Streptococcus pyogenes	0,25
Clostridium tetani	0,25
Clostridium welchii	0,25
E. coli	5,0
Klebsiella aerogenes	250
Salmonella typhi	12,5
Shigella	5
Pseudomonas aeruginosa	50
Proteus mirabilis	2,5
Proteus morgani	5,0
Proteus rettgeri	2,5
Proteus vulgaris	5,0
Haemophilus influenzae	0,5

Legende: Aufgeführt sind die MIC-Werte von Carbenicillin auf verschiedene Erreger nach Walter u. Heilmeyer (100) (Quelle: Acred u. Mitarb. (1), Brumfitt u. Mitarb. (15), Knudsen u. Mitarb. (49), Naumann u. Kempf (67)).

lag als gegen Penicillinase-stabile Staphylokokken-Penicilline. Eine rasche Inaktivierung des Carbenicillins durch Staphylokokken-Penicillinase beschrieben Brumfitt u. Mitarb. (15) sowie Jones u. Lowbury (41). Die gleiche Resistenz der Keime gegen Carbenicillin wie gegen Penicillin-G sahen Smith u. Mitarb. (92). Carbenicillin-empfindliche Staphylokokkus-aureus-Stämme fand Neussel (73) im Agardiffusionstest zu 70 % gegen Penicillin-G resistent. Die etwas höhere Festigkeit des Carbenicillins gegen Staphylokokken-Penicillinase im Gegensatz zum Ampicillin führt auch Müller (66) an.

Um die Wirkungsintensität des Carbenicillins weiter am Ampicillin zu vergleichen, zeigt es sich gegen Haemophilus influenza, Escherichia coli, Salmonellen und Shigellen schwächer wirksam, folgt man den zusammenfassenden Angaben von Walter u. Heilmeyer (100). Dagegen fand Müller (3) die Sensibilitätsrate der koliformen Keime gegen Carbenicillin und Ampicillin im direkten Vergleich etwa gleich groß. Naumann u. Kempf (68) sahen ein ähnliches Verhalten der beiden Antibiotika gegen E-coli und koliforme Keime. Daß sich auch bei den Coli-Keimen des öfteren resistente Stämme finden, ist in der Literatur mehrfach angegeben, etwa bei Brumfitt u. Mitarb. (15). MIC-Werte von über 500 mcg/ml bei 4 von 34 E-coli-Stämmen sahen Bodey u. Terrell (10). Bei Testung mit 100 mcg/ml Carbenicillin-Blättchen reagierten 23,9 % der Stämme bei Legler (53) unempfindlich und bei Neu u. Swarz (70) sogar 59 %. Bei 25 mcg-Blättchen waren es bei Sharma u. Mitarb. (88) etwa 50 %, während Turck u. Mitarb. (99) bei gleicher Konzentration nur 10 % feststellten. Eine allgemeine Empfindlichkeit von E-coli dagegen sahen Smith u. Mitarb. (92). Auch Neussel (73) gab eine hohe Empfindlichkeitsrate an. Interessante Ausführungen zur Resistenz der

E-coli-Stämme machten Neu u. Swarz (70), deren Aussagen sich ebenso auf Salmonellen-Stämme bezogen. Die MIC-Werte lagen hier für Carbenicillin und für Ampicillin gleich hoch. Dabei zeigten Stämme, bei denen die Penicillinase oberflächlich lokalisiert war, eine Resistenz gegen Carbenicillin, dagegen überschritt die Resistenz, bei Lokalisation der β -Laktamase im Inneren der Bakterien, den Wert von 250 mcg/ml nicht. Genau ergaben sich 14 resistente E-coli-Stämme mit oberflächlich lokalisierter β -Laktamase und 21 ohne oberflächlich lokalisierter β -Laktamase, die zu 95 % gegen Konzentrationen von 25 mcg/ml Carbenicillin oder weniger empfindlich waren. Auffallend war, daß die Carbenicillin-sensitiven E-coli-Stämme gegen 125 mcg/ml oder weniger Ampicillin resistent waren, während die je 15 E-coli- und Salmonellen-Stämme mit episomal vermittelter Laktamase sich gegen Carbenicillin und auch gegen Ampicillin sensibel zeigten.

Relativ unempfindlich gegen Carbenicillin ist Klebsiella aerogenes wie in den Arbeiten von Biro u. Mitarb. (6), Brumfitt u. Mitarb. (15), Kass (43), Neussel (73) und Sharma u. Mitarb. (88) herausgestellt wurde. Um einige Werte anzuführen, seien Ergebnisse von Turck u. Mitarb. (99) und Bodey u. Terrell (10) genannt. Dabei fand die letzte Autorengruppe bei 24 Stämmen die MIC-Werte in 22 Fällen über 500 mcg/ml. Turck u. Mitarb. (99) beschrieben, daß durch Blättchen mit 25 mcg Carbenicillin im Agardiffusionstest nur 24 % der Stämme gehemmt wurden. Müller (66) testete 3.056 Bakterienstämme im Agardiffusionstest und fand dabei heraus, um noch einmal Carbenicillin mit dem Ampicillin zu vergleichen, daß das Carbenicillin die Wirkungsbreite des Ampicillins fast völlig einschließt, mit zusätzlicher Wirkung auf Pseudomonas-Arten und besserer Wirkung auf die Proteus-Gruppe. Bei Beurteilung.

dieser Ergebnisse muß man aber berücksichtigen, daß zur Testung verschiedene Antibiotikakonzentrationen benutzt wurden, und zwar Blättchen mit 100 mcg Carbenicillin, dagegen aber solche mit nur 25 mcg Ampicillin. Dennoch kann man sagen, daß sich das Carbenicillin in seiner Wirksamkeit gegen einige gram-negative Keime, wie gegen *Pseudomonas pyocyaneus* und die Mehrzahl der *Proteus*-Arten, positiv unterscheidet. Gerade diese Eigenschaft läßt die Substanz aber besonders interessant erscheinen.

Wie gut die Wirksamkeit auf *Proteus*-Arten ist, erkennt man aus den Angaben verschiedener Autoren. Hohe Empfindlichkeit der *Proteus*-Arten gaben Liwski u. Gietko (58), Neu u. Swarz (71) und Neussel (73) an. Brumfitt u. Mitarb. (15) sahen über 89 % der *Proteus*-Arten gegen Konzentrationen unter 12,5 mcg/ml und 78 % unter 6 mcg/ml empfindlich. Als MIC fanden Simon u. Mitarb. (90) Werte zwischen 0,4 und 3,1 mcg/ml. Nach Kass (43) sind sogar alle *Proteus*-Stämme, einschließlich der indolpositiven, gegen Konzentrationen von 2 mcg/ml empfindlich. Im Vergleich zum Ampicillin sahen Naumann u. Kempf (68) die Wirkung des Carbenicillins günstiger. Isenberger u. Siegel (38) beschrieben, daß *Proteus mirabilis* und *Proteus morganii* etwa 3 bis 4 mal empfindlicher auf Carbenicillin als auf Ampicillin oder Cephalotin reagierten. Knudsen u. Mitarb. (49) sahen eine relativ gute Wirksamkeit des Carbenicillins gegen Ampicillin-resistente *Proteus*-Stämme, wobei aber *Proteus mirabilis* resistent war. Die relative Unempfindlichkeit von *Proteus mirabilis* beschrieben auch Jedlickova u. Ryc (40), bei denen 10 % der Stämme gegen Papierblättchen mit 100 mcg/Carbenicillin keine Hemmwirkung zeigten, während die anderen *Proteus*-Arten empfindlich reagierten. Dagegen fand Turck u. Mitarb. (99) bei 98 % der *Proteus mirabilis*- und 96 % der indolpositiven

Proteus-Arten auf 25 mcg Blättchen bereits eine Hemmung. Bei Legler (53) reagierten sogar nur 6,2 % der *Proteus mirabilis*-Stämme unempfindlich, während es bei *Proteus rettgeri* 60 % waren. Zur Testung wurden hier wieder 100 mcg Blättchen benutzt.

Betrachtet man die MIC-Werte des Carbenicillins gegen *Pseudomonas pyocyaneus* und vergleicht diese mit gewohnten Größen der meisten klinisch bedeutsamen Antibiotika, so sieht man, daß sie relativ hoch liegen, d.h. die Wirksamkeit ist schwächer als gewohnt. Doch auch diese relativ schwächere Wirkung gewinnt an Bedeutung, wenn man berücksichtigt, daß es nur wenige Antibiotika gibt, die überhaupt auf diesen Keim wirken. Zudem haben diese Substanzen den Nachteil, daß sie Probleme in Bezug auf die Nebenwirkung mit sich bringen. So wirken die Polymyxine (Polymyxin B und Colistin) bereits bei therapeutischer Dosierung neuro- und nephrotoxisch, besonders auch bei Therapie über längere Zeit, und Gentamycin zeigt eine erhebliche Ototoxizität, die bei überhöhten Serumspiegeln, d.h. zu hoher Einzel- oder Gesamtdosis auftreten kann (Helwig (31)). Besonders gefährvoll ist die toxische Wirkung bei Anwendung an Kranken mit eingeschränkter Nierenfunktion, so daß sie in diesen Fällen kontraindiziert sein kann. Hier nun zeichnet sich das Carbenicillin in günstiger Hinsicht ab, da es auffallend untoxisch ist. Nähere Angaben finden sich in dem Kapitel über die Nebenwirkungen. Diese günstige Eigenschaft läßt es zu, daß man hoch dosieren kann und so Serumkonzentrationen erreichbar sind, die den in Tabelle 1 angegebenen MIC-Wert von *Pseudomonas aeruginosa* überschreiten. Das eben Angeführte würde bedeuten, daß das Carbenicillin in der Lage ist, vorausgesetzt die oben besprochenen Werte und Eigenschaften würden zutreffen,

den von Naumann u. Kempf (68) als "therapeutische Lücke für *Pyocyaneus*-Infektionen" bezeichneten Zustand zu ändern. Um die Wirkungsintensität des Carbenicillins auf *Pseudomonas*-Keime differenzierter beurteilen zu können, seien noch einige Ergebnisse aus wissenschaftlichen Arbeiten angeführt. Dabei ergeben sich mitunter erhebliche Abweichungen, die zumeist durch unterschiedliche Ansätze zu verstehen sind. So gaben Brumfitt u. Mitarb. (15) an, daß der MIC-Wert bei keimreichen Inokula um 100 - 200 % höher lägen. Eine Abhängigkeit der MIC-Werte von der Einsaatdichte sahen auch Daikos u. Mitarb. (19), Meyers u. Mitarb. (67) sowie Naumann u. Kempf (68). Lediglich Bodey u. Terrell (10) sprachen davon, daß bei *Pseudomonas*-Stämmen die Einsaatdichte keine signifikante Wirkung auf die MIC hatte. Sie fanden aber eine Abänderung des Ergebnisses mit Veränderung der Inkubationsdauer. Die MIC gegen *Pseudomonas pyocyaneus* lag bei Marks u. Eickhoff (63) im Mittel über 100 mcg/ml. Gritz u. Naumann (28) sowie Neussel (75) gaben Werte zwischen 100 und 400 mcg/ml. Simon u. Mitarb. (90) zwischen 50 und 200 und Jones u. Lowbury (41) zwischen 32 und 128 mcg/ml bei einer Ausnahme an. Meyers u. Mitarb. (69) fanden bei 40 *Pseudomonas*-Stämmen 37 mal MIC-Werte von weniger oder gleich 100 mcg/ml und dreimal einen Wert von 200 mcg/ml. Knudsen u. Mitarb. (49) testeten 111 Stämme, wobei der Wert 106 mal gleich oder weniger als 125 und 5 mal gleich 250 mcg/ml war. Ritzenfeld u. Mitarb. (84) gaben an, daß von 105 getesteten *Pseudomonas*-Stämmen über 70 % durch 100 mcg/ml beeinflusst wurden, während 15 % auch von Konzentrationen über 300 mcg/ml nicht gehemmt wurden. Bei Bodey u. Terrell (10) wurden von 143 Stämmen 99 durch 200 - 300 mcg/ml Carbenicillin gehemmt, nur 4 % von 50 mcg/ml oder weniger. Auch Eliasius u. Mitarb. (8) fanden *Pseudomonas*-Keime deutlich resistenter als etwa *E. coli* oder Keime der *Proteus*-Gruppe, jedoch wurden fast

alle Stämme in vitro durch Carbenicillin gehemmt, wenn auch z.T. erst durch Konzentrationen zwischen 200-250 mcg/ml. Naumann u. Kempf erhielten in 90 % Werte zwischen 100 und 400 mcg/ml, 3 mal 50 und 2 mal über 400 mcg/ml mit einem Mittel von 175,1 mcg/ml, wobei die Autoren selber angaben, daß ihre Werte deutlich über denen anderer Autoren liegen würden, wobei, wie bereits erwähnt, auf den Unterschied in Einsaatdichte und die Art des Nährbodens hingewiesen wurde. Bei der Filterpapiermethode zeigten sich bei qualitativer Anwendung von Blättchen mit 100 mcg Carbenicillin bei Jedlickova u. Ryc (40) von 40 *Pseudomonas*-Stämmen 37 empfindlich und 3 wenig empfindlich. Bei gleicher Konzentration sah Legler (53) bei 501 *Pseudomonas*-Stämmen mit 7,7 % eine etwa entsprechende Menge unempfindlich, ebenso Müller (66) mit insgesamt 92,6 % empfindlichen Stämmen, während Sharma u. Mitarb. (88) bei 340 Stämmen mit 91 resistent und 249 empfindlich die ungünstigsten Werte erhielten. Neu u. Swarz (70) verglichen Blättchen mit 25 mcg Carbenicillin mit solchen von 100 mcg. Von 25 mcg wurden nur 44 % gehemmt, während es bei 100 mcg 84 % waren. Turck u. Mitarb. (99) sahen bei 25 mcg-Blättchen sogar nur bei 20 % der *Pseudomonas*-Stämme eine Hemmung. An den eben aufgeführten Werten erkennt man, daß *Pseudomonas pyocyaneus* gegen Carbenicillin relativ unempfindlich ist und Konzentrationen bis zu 400 mcg/ml und höher nötig sind, um das Wachstum dieses Keimes zu hemmen. Neu u. Swarz (70) fanden bei 77 Stämmen sogar 13 %, die durch Konzentrationen von 500 mcg/ml und 9 % durch Konzentrationen über 1.000 mcg/ml unbeeinflusst blieben.

Übereinstimmend wurde herausgestellt, daß die eben angeführten Werte der MIC und der Ergebnisse im Blättchentest, die zum Erreichen einer Bakteriostase genügen, zur Erzielung eines bakteriziden Effektes nicht ausreichen, hierzu

sind höhere Dosen erforderlich (Bodey u. Terrell (10), Brumfitt u. Mitarb. (15), Meyers u. Mitarb. (65), Naumann u. Kempf (68), Neussel (72), Phair u. Mitarb. (79), Ritzerfeld u. Mitarb. (84), Spieckermann (93)). Die eben angeführten Werte beziehen sich alle auf Bestimmungen, die in vitro durchgeführt wurden. Die bei Anwendung des Carbenicillins in vivo gefundenen Ergebnisse stimmten insgesamt mit diesen überein. Bei Vergleich der einzelnen klinisch ermittelten Therapieerfolge durch Carbenicillin ist neben dem infektiösauslösenden Erreger mit seiner MIC und dem Ort der Infektion besonders auch die unterschiedliche Dosierung zu berücksichtigen. Um dies zu verdeutlichen seien zwei Beispiele angeführt. So injizierte Schaeper (87) bei Patienten mit Harnwegsinfektionen 4 mal 1 g Carbenicillin i.m. pro Tag, während Neu u. Swarz (71) bis zu 30 g pro Tag i.v. gaben, wodurch im letzten Fall natürlich wesentlich höhere Serum-, Gewebs und Urinspiegel erzielt wurden und die Wahrscheinlichkeit über die MIC der die Infektion verursachenden Erreger zu kommen dementsprechend größer war. Natürlich sind andere Faktoren, wie etwa gleichzeitig bestehende andere Erkrankungen, Dauer des Leidens bei Therapiebeginn, Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten, Zahl der zur Beobachtung gekommenen Patienten, mit zu berücksichtigen. Zusammenfassend ergaben sich bei klinischer Anwendung des Carbenicillins relativ günstige Ergebnisse bei Harnwegsinfektionen, ausgelöst durch gramnegative Keime (Biro u. Mitarb. (6), Brumfitt u. Mitarb. (15), Daikos u. Mitarb. (19), Gritz u. Naumann (28), Iván u. Mitarb. (39), Jordan u. Mitarb. (42), Labowitz u. Holloway (52), Liwski u. Gietko (58), Marks u. Eickhoff (63), Nelson (69), Neu u. Swarz (71), Olbing u. Mitarb. (76), Schaeper (87), Stratford (96), Turck u. Mitarb. (99)). Auch die in Tierversuchen ermittelten Ergebnisse von Prat u. Mitarb. (81, 82) und Ritzerfeld u.

Mitarb. (84) zeigten eine günstige Wirkung des Carbenicillins. Rezidive bei Harnwegsinfektion waren bei Palitsch (77) zumeist auf Mißbildungen zurückzuführen. Marks u. Eickhoff (63) sahen eine hohe Rückfallrate, die sie auf Obstruktionen und auf chronische Infektionen zurückführten. Auch Olbing u. Mitarb. (76) sowie Simon u. Götz (89) fanden bei gestörtem Harnabfluß nur selten dauerhafte Erfolge. Günstige Ergebnisse durch Carbenicillintherapie wurden auch bei schweren Allgemeininfektionen wie Sepsis (Curreri u. Mitarb. (18), Daikos u. Mitarb. (19), Labowitz u. Holloway (52), Lyons u. Mitarb. (61), Richardson u. Mitarb. (83), Stratford (96), Tourkantonis u. Heinze (98)) oder bei Meningitis (Helm u. Stille (30), Nunnery u. Mitarb. (74), Richardson u. Mitarb. (83), Ross u. Mitarb. (86), Stratford (96)) beschrieben. Weitere Arbeiten beziehen sich auf relativ günstige Anwendung des Carbenicillins bei Infektionen des respiratorischen Systems (Boxerbaum u. Mitarb. (14), Daikos u. Mitarb. (19), Hoffman u. Mitarb. (36), Jordan u. Mitarb. (42), Lyons u. Mitarb. (61), Marks u. Eickhoff (63), Neu u. Swarz (71), Palitsch (77), Phair u. Mitarb. (80), Stratford (96)), Haut- und Weichteilinfektionen (Bonatz u. Sauer-Seidel (13), Stratford (96)) sowie bei Osteomyelitis (Jordan u. Mitarb. (42), Lyons u. Mitarb. (61)).

Als Indikationen zur Carbenicillin-Therapie ergeben sich somit alle bakteriellen Infektionen mit Keimen, die sich in seinem Wirkungsbereich befinden, insbesondere aber wegen seiner speziellen Wirksamkeit auf gramnegative Problemkeime Infektionen, die durch *Pseudomonas aeruginosa*, durch Keime der *Proteus*-Gruppe oder durch *E-coli* hervorgerufen wurden. Dabei ist das Carbenicillin möglichst nach Resistenztestung einzusetzen.

4. Resistenzentwicklung

Die Angaben zur Resistenzentwicklung sind nicht einheitlich. So konnte Neussel (73) im Essener Einzugsgebiet keine Tendenz zur Resistenzentwicklung feststellen. Auch Lindberg u. Mitarb. (56) fanden bei Patienten mit Verbrennungen, die mit Carbenicillin behandelt worden waren, keine wesentlich höhere Resistenzentwicklung verglichen mit unbehandelten Patienten. Phair u. Mitarb. (80) beobachteten nach der Therapie in zwei Fällen einen Abfall und zweimal ein Anwachsen der Resistenz.

Eine Resistenzsteigerung in vitro wurde von Bell u. Smith (4) und Naumann u. Kempf (68) beschrieben. In vivo fanden Black u. Girdwood (7), Boxerbaum u. Mitarb. (14), Curreri u. Mitarb. (18), Daikos u. Mitarb. (19), Eickhoff u. Marks (25), Hoffman u. Bullock (36), Jones u. Mitarb. (41), Lowbury u. Mitarb. (59), Stephenson u. Stratford (95) sowie Stratford (97) eine Resistenzsteigerung, wobei die MIC bis über 5.000 mcg/ml anstieg (Curreri u. Mitarb. (18)).

Black u. Girdwood (7) sahen MIC-Werte von 5.000 - 20.000 mcg/ml; dabei hatten fast alle Patienten vor der Einweisung und Keimisolierung Ampicillin erhalten.

5. Nebenwirkungen

In den Firmenprospekten über Carbenicillin (Anabactyl der Deutschen Beecham Pharma GmbH Mainz (20) und Microcillin von Bayer, Leverkusen (3)) wird einheitlich

davon gesprochen, daß die Substanz als Penicillin-Derivat praktisch atoxisch ist. Als Angaben zu den Nebenwirkungen findet man Hinweise zu möglichen Überempfindlichkeitsreaktionen, die zumeist einen leichten Verlauf nehmen, gut auf die übliche antiallergische Therapie ansprechen sowie nach Absetzen des Carbenicillins zurückgehen sollen. Als gefährlichster Zwischenfall könne, besonders nach i.v.- seltener nach i.m.-Verabreichung - wie bei allen Penicillinen - ein anaphylaktischer Schock auftreten. Es wird auch auf eine mögliche Parallergie mit menschenpathogenen Epidermophyten hingewiesen. Von der sehr guten Verträglichkeit des Carbenicillins, die mit den anderen Penicillinen vergleichbar sei, sprechen auch Acred u. Mitarb. (1). Sie kamen zu diesem Urteil durch verschiedene Versuche, die meist an Tieren durchgeführt wurden. So zeigten sich bei Experimenten mit Hunden auch bei hohen Dosierungen (bis 2 g/kg/Tag über 13 Wochen) keine Intoxikationen und keine allgemeinen physiologischen Veränderungen. Lediglich lokale Gewebsschwellung in der Umgebung der Injektionsstelle bei i.v.-Injektion sowie zusätzlicher Schmerz und Bildung von "Zysten" nach s.c.-Verabreichung traten auf; selten kam eine Geschwürbildung hinzu. Wurden Höchstdosen (6-9 g/kg/Tag) s.c. verabfolgt, so war bei vermindertem Appetit die Gewichtszunahme verzögert. Als Ursache wurden die hervorgerufenen Schmerzen angesehen, zumal nach i.v.-Injektion des Carbenicillins diese Erscheinung nicht auftrat. Im Rattenversuch zeigte sich als einzige Reaktion bei maximaler Dosierung ein geringer Abfall der Erythrozytenzahlen. Wurde Carbenicillin bei Kaninchen i.m. injiziert, so fanden die Autoren histologische Veränderungen in Form einer Fibrolyse mit Nekrosen, z.T.

auch mit zusätzlichem Ödem. Wurde die Substanz als Lösung in den Bindehautsack dieser Tiere gegeben, so trat in einem Falle eine leichte Conjunctivitis auf, die aber nur 24 Stunden andauerte. Acred u. Mitarb. (1) untersuchten auch die Wirksamkeit des Carbenicillins bei trächtigen Ratten und Mäuse. Es ergaben sich keinerlei teratogene Nebenwirkungen.

Während die eben angeführten Ergebnisse in Tierversuchen gewonnen wurden, seien nun beim Menschen festgestellte Nebenwirkungen erwähnt. Es finden sich wiederholt Angaben, die die oben angesprochene Schmerzhaftigkeit bei i.m.-Gabe von Carbenicillin auch beim Menschen ansprechen, u.a. bei Biro und Mitarb. (6), Brumfitt u. Mitarb. (15), Kass (43), Kierfeld u. Kierfeld (45), Labowitz u. Holloway (52), Marks u. Eickhoff (63), Naumann u. Kempf (68), Olbing u. Mitarb. (76), Schaeper (87), Smith u. Finland (91), Smith u. Mitarb. (92), Tourkantonis u. Heinze (98). Zusätzlich beschrieben Marks u. Eickhoff (63) die Ausbildung von Infiltrationen nach i.m.-Gabe. Olbing u. Mitarb. (76) und Schaeper (87) gaben an, daß die Schmerzhaftigkeit bei Kombination mit Procain herabgesetzt wird. Wegen starker Schmerzen mußte die Therapie bei 4 Patienten einer 21-köpfigen Gruppe abgebrochen werden, bei denen infizierte Hautläsionen mit einer Anabactyl-Varidase-Mischung therapiert wurden (Bonatz u. Sauer-Seidel (13)). Als lokale Nebenwirkung gaben Gritz u. Naumann (28) noch das wiederholte Auftreten schmerzhafter Rötung im Bereich punktierter Venen an.

In der Literatur finden sich auch mehrfach Angaben zum Auftreten erhöhter Transaminasen-Werte bei einer Carbenicillin-Therapie. Kierfeld u. Kierfeld (45)

sahen eine SGOT- (Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase) und eine SGPT- (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase) Erhöhung, während Nelson (69) die Erhöhung der SGOT beschrieb, ebenso wie Neu u. Swarz (71) eine zeitweilige SGOT-Erhöhung beobachteten. Marks u. Eickhoff (63) gaben neben einer SGOT-Erhöhung, die sie bei 10 Patienten sahen, auch einen über der Norm liegenden Wert der Alkalischen Phosphatase bei 4 Patienten und einen erhöhten Bilirubin-Spiegel bei einem Patienten an. In dem beschriebenen Kollektiv ergaben die Leberfunktionsteste 8 mal abnorme Werte, wobei der Zusammenhang mit der Carbenicillin-Therapie aber nicht zu beweisen war. Ross u. Mitarb. (86) sahen vorübergehende Leberstörungen, die sich ebenfalls in Veränderungen der Leberenzyme zeigten, bei zwei Patienten, wobei einmal eine Normalisierung nach Reduzierung der Dosis um die Hälfte auftrat, im anderen Fall sich normale Werte spontan im Verlauf der Therapie zeigten. Die Erhöhung bestimmter Transaminasen und der Serum-Lactat-Dehydrogenase sprechen nach Kass (43) mehr für eine Nekrose der quergestreiften Muskulatur als für eine hepatische oder andere Toxizität.

Auch Knirsch u. Gralla (48) sahen als Ursache der Transaminasen-Erhöhung einen Muskel- und nicht einen Leberschaden; als Begründung führten sie an, daß die SGOT-Erhöhung nur nach i.m.- und nicht nach i.v.-Injektion auftreten würde, weiterhin, daß die Erhöhung der injizierten Dosis von hohen Konzentrationen der Kreatininphosphokinase begleitet würde, die Werte der Ornithincarbamyltransferase, Cholinesterase und der SGPT dagegen unverändert seien. Gump (29) fand bei einem Patienten, der zuvor keinen

Leberschaden hatte, nach Therapie mit Carbenicillin, das i.v. injiziert wurde, eine Erhöhung der SGOT und der SGPT. Nach Absetzen des Carbenicillins kehrten diese Werte zur Norm zurück. Der Autor sah als Ursache eine lebertoxische Wirkung an. Ebenfalls nach i.v.-Gabe von Carbenicillin sahen Boxerbaum u. Mitarb. (14) eine Erhöhung der SGOT bei ihrem pädiatrischen Patientengut. Neben der Transaminasenerhöhung fand letzte Autorengruppe noch vereinzelt eine Eiweißausscheidung im Harn oder eine Mikrohämaturie.

Hautveränderungen in Form eines rash, der nach Absetzen der Carbenicillin-Gentamycin-Therapie schnell wieder verschwand, sah Bloom (9) bei 2 Patienten. Ein vorübergehendes Exanthem beschrieben auch Smith u. Mitarb. (92). In zwei Fällen beobachteten Marks u. Eickhoff (63) eine Urticaria und eine Phlebitis. Bodey u. Mitarb. (11) beschrieben das Auftreten einer generalisierten Urticaria, die einmal mittels Corticosteroide und Antihistaminika unterdrückt werden konnte. Auch diese Autoren fanden eine Erhöhung sowohl der SGOT als auch der SGPT ohne Auftreten anderer Zeichen einer Leberstörung. Die Patienten erhielten aber gleichzeitig Zytostatika, so daß man Carbenicillin hier nicht sicher als auslösenden Faktor ansprechen kann. Zwei Patienten klagten über einen schlechten Geschmack nach Carbenicillin-Therapie und bei zwei weiteren trat Übelkeit verbunden mit anhaltendem Erbrechen auf. Turck u. Mitarb. (99) beobachteten in einem Fall das Auftreten eines Hautausschlages.

Hoffman u. Bullock (36) sahen zweimal das Auftreten von drug fever und dreimal eine Eosinophilie mit Werten zwischen 7 und 16 %. Weiterhin beschrieben sie

Anfälle in Form von Krämpfen bei zwei azetonämischen Patienten nach Verabreichung von 4 g Carbenicillin pro Tag. Bei einem Patienten trat nach einer Dosis von 24 g/Tag ein Lungenödem auf.

Zu erwähnen ist noch, daß Gritz und Naumann (28) ganz selten und nur im Zusammenhang mit einer Operation Übelkeit, Erbrechen und Fieber beobachteten. Einmal kam es zu einem Quincke-Ödem, wahrscheinlich aber hervorgerufen durch eine Bluttransfusion. Bei einem Patienten trat Abgeschlagenheit und Schwindel auf, allerdings erhielt er zusätzlich Gentamycin. Auch beschrieben sie, daß ein Patient bei rascher Injektion Kopfschmerzen bekam. Die Autoren sahen keine Blutbildveränderungen.

Auch ein Fall einer Carbenicillin-Behandlung während der Schwangerschaft findet sich in der Literatur. die Therapie wurde im 3. bis 4. Schwangerschaftsmonat durchgeführt, wie Schaeper (87) angab. Termingerech wurde die Patientin von einem gesunden Mädchen entbunden.

Weiterhin anzuführen sind Blutungsanomalien nach Carbenicillin-Therapie. So beschrieben Lurie u. Mitarb. (60) eine erhebliche und anhaltende hämorrhagische Manifestation bei einem Patienten mit Niereninsuffizienz, der täglich hohe Dosen Carbenicillin erhielt (24 g). Nach Absetzen der Carbenicillin-Behandlung hörte die Blutung auf. Bei zwei anderen Patienten traten leichtere Blutungsstadien auf. Die Autoren sahen Carbenicillin als ein Antikoagulans an, wobei es die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin stören soll. Als Bemerkung zu dieser Veröffentlichung wies Gordon (27)

auf die seiner Ansicht zu hohe Carbenicillin-Dosierung hin und auf die Tatsache, daß urämische Patienten für hämorrhagische Probleme prädisponiert seien.

Mc Clure u. Mitarb. (64) sahen bei 6 Patienten Purpura und Blutungen aus mukösen Membranen, bei 3 Patienten Petechien und Hämatome, zweimal Nasenbluten und milde Purpura. Als Ursache nahmen diese Autoren eine Störung der Thrombozytenfunktion an. Die Blutungszeit war nach 3 Wochen Anwendung des Carbenicillins bei 22 von 30 Patienten verlängert, in 13 Fällen sogar über 20 Minuten. Der beobachtete Defekt trat dabei nach 12 Stunden auf und verschwand 3 bis 7 Tage nach Absetzen des Carbenicillins.

Auch das Auftreten einer Hypokaliämie bei Carbenicillin-Therapie ist beschrieben (Hoffbrand u. Stewart (35)).

Neben den zuvor beschriebenen Beobachtungen gibt die Mehrzahl der Veröffentlichungen keine Nebenwirkungen an. Einige Autoren weisen ausdrücklich auf das Fehlen von Nebenwirkungen hin: Neu u. Swarz (71) erwähnten, daß sie, abgesehen von der SGOT-Erhöhung, keine renale, hämatologische oder neurologische Toxizität beobachtet hatten. Weiterhin sah Stratford (96) keine Nebenwirkungen, ebenso wie Brumfitt u. Mitarb. (15), Curreri u. Mitarb. (18) sowie Eastwood u. Curtis (22). Toxizität und Nebenwirkungen bezeichneten Jordan u. Mitarb. (43) als minimal. Blutbild und Leberteste frei von toxischen Zeichen fanden Richardson u. Mitarb. (83). Selbst sehr hohe Tagesdosen von 30-40 g (van Rooyen u. Mitarb. (85)) bzw. 42 g mit Probenecid (Labowitz u. Holloway (52)) wurden mitunter ohne Nebenwirkungen vertragen. Keinerlei neurotoxische Zei-

chen sahen Palitsch u. Schriefer (78) nach 300 mg Carbenicillin/kg/Tag i.v. verabreicht mit einer zusätzlichen Gabe von 20 mg intrathekal. Gleiche Beobachtungen machten Stephenson u. Stratford (95) bei einer intrathekalen Gabe von 40 mg Carbenicillin zusammen mit 50.000 E. Colistin. Schließlich seien noch Naumann u. Kempf (68) angeführt, die keine toxischen oder allergischen Wirkungen sahen und als Nebenwirkung nur einmal nach Infusionstherapie von Carbenicillin Inappetenz und leichte Übelkeit fanden. Wir selbst sahen nur unbedeutende Nebenwirkungen, die unter "Anmerkung" aufgeführt sind.

6. Pharmakokinetik

Konzentrationsbestimmungen im Serum und Urin zeigten, daß das Carbenicillin nach oraler Verabreichung praktisch nicht resorbiert wurde. Serumspiegel waren nicht nachweisbar, und im Urin, der bis zu 6 Stunden nach oraler Gabe der Substanz gesammelt wurde, betrug die Menge weniger als 1 % der verabreichten Carbenicillindosis (Knudsen u. Mitarb. (49)).

Es ist schwer, Angaben über die zu erwartende Spiegelhöhe von Carbenicillin bei parenteraler Gabe zu erhalten, da die in der Literatur beschriebenen Werte zumeist ohne Angaben der Nierenfunktion und/oder des Körpergewichts gemacht wurden. Um die erreichten Größenordnungen ungefähr aufzuzeigen, werden einige Werte angeführt: Nach intramuskulärer Injektion von 1 g Carbenicillin wurden maximale Konzentrationen mit Werten zwischen 10 und 40 mcg/ml nach 1 Stunde gefunden (Brumfitz u. Mitarb. (15), Knudsen u. Mitarb. (49), Labowitz u. Holloway (52), Naumann u. Kempf (68), Smith

u. Finland (91)).

wurde dieselbe Menge intravenös injiziert, so lagen die Konzentrationen nach 1 Stunde bei 25 (Simon u. Mitarb. (90)) bzw. 39,8 mcg/ml (Labowitz u. Holloway (52)). Allerdings waren die Spiegel zu dieser Zeit bereits deutlich abgefallen. Maximale Werte bestimmten Simon u. Mitarb. (90) mit 60 und Knudsen u. Mitarb. (49) mit 140 mcg/ml, wobei die letzte Autorengruppe nur 2 Personen zur Bestimmung heranzog. Bei i.v.-Injektion von 3 g Carbenicillin erhielten Simon u. Mitarb. (90) "initial" Spiegel von 150 - 190 mcg/ml und nach 1 Stunde einen Durchschnittswert von 93 mcg/ml. Bei 7 g lag der Wert nach 60 Minuten bei einem Durchschnitt von 225 mcg/ml. Die Autoren weisen auf erhebliche individuelle Schwankungen bei Verabreichung dieser relativ hohen Dosis hin. In etwa gleicher Größenordnung lagen die Spiegel, die Hoffman u. Mitarb. (37) nach i.v.-Applikation von 2 g Carbenicillin mit 65 - 145 mcg/ml nach 1 Stunde fanden. Mit über 300 mcg/ml nach 5 g i.v. lagen die Spiegel bei Bodey u. Mitarb. (12) etwas höher. Auch die Ergebnisse von Kierfeld u. Kierfeld (45), Labowitz u. Holloway (52), Meyers u. Mitarb. (65), Neu u. Swartz (71), Palitsch (77), Phair u. Mitarb. (80), Smith u. Finland (91) wichen nicht wesentlich ab. Kierfeld u. Kierfeld (45) fanden bei Gabe von 16 g Carbenicillin als Dauerinfusion über 6 Stunden nach 1 Stunde einen Durchschnittswert von 160 mcg/ml und am Ende der Infusion 479 mcg/ml mit Schwankungen zwischen 280 und 760 mcg/ml. Standiford u. Mitarb. (94) erhielten bei Gabe von 0,5 g Carbenicillin pro Stunde als Infusion nach 4 Stunden einen Durchschnittswert von 73 mcg/ml und nach Infusion der doppelten Menge nach 3 Stunden 66 mcg/ml. Diese Werte stimmen etwa mit denen von

Kass (43) überein. Bei Dauerinfusion von 5 g über 2 Stunden bestimmten Bodey u. Mitarb. (12) Spiegel, die mit etwa 100 mcg/ml relativ tief lagen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion lagen die Spiegel höher (Biro u. Mitarb. (5), Bodey u. Mitarb. (12)), bzw. war der Abfall verlangsamt (Höffler u. Mitarb. (32)). Frobenecid erhöhte den Carbenicillin-Serumspiegel (Bodey u. Mitarb. (12), Knudsen u. Mitarb. (49), Neu u. Swarz (71), Simon u. Mitarb. (90), Standiford u. Mitarb. (94)), gleichzeitig war die im Urin ausgeschiedene Menge reduziert.

Die Eiweißbindung des Carbenicillins wurde unterschiedlich angegeben. Naumann u. Kempf (68) fanden eine Bindung von 21 bis 30 % mit einem Mittelwert von 26 %. Standiford u. Mitarb. (94) sowie Kass (43) gaben eine Proteinbindung von etwa 50 % an. Knudsen u. Mitarb. (49) bestimmten die Eiweißbindung mittels Ultrafiltration zu 47 %, d.h. 53 % waren ungebunden.

Carbenicillin wird innerhalb von 6 Stunden zu etwa 70 - 80 % in antibakteriell wirksamer Form im Harn ausgeschieden (Acord u. Mitarb. (1), Knudsen u. Mitarb. (49), Neu u. Swarz (71)). Geringere Ausscheidung beschrieben Meyers u. Mitarb. (65) sowie Simon u. Mitarb. (90), wobei die Werte bei der letzten Autorengruppe bei 40 - 50 % lagen. Palitsch (77) sah, daß die Harnspiegel bei älteren Säuglingen tiefer lagen als bei Erwachsenen. Die Substanz wird kaum metabolisiert, so daß in Abhängigkeit von applizierter Dosis und Harnmenge sehr hohe Konzentrationen im Urin erreicht wurden.

Carbenicillin diffundiert praktisch nicht oder nur in

sehr geringen Mengen in gesunde Meningen (Bodey u. Mitarb. (12), Neu u. Swarz (71), Palitsch (77)).

Die Konzentrationen erreichen die Werte im Serum (Bodey u. Mitarb. (12)).

Die HWZ (Halbwertszeit) wurde von Höffler (persönliche Mitteilung) nach i.v.-Injektion von 1 g Carbenicillin bei 14 jugendlichen Normalpersonen 43,29 ($\bar{x} = 43,29$, $s = 8,15$) Minuten und von Hoffman u. Mitarb. (37) nach Injektion von 2 g $1,0 \pm 0,25$ Stunden ($\pm$ in der Arbeit nicht näher bezeichnet) bestimmt. Simon u. Mitarb. (90) fanden bei erhöhter Dosis eine verlängerte HWZ, und zwar betrugen die Werte bei 1 g 60, bei 2 g 70 und bei 7 g 90 Minuten. Bei Niereninsuffizienz war die Eliminationsgeschwindigkeit reduziert (Höffler u. Mitarb. (32), Hoffman u. Mitarb. (37), Kass (43), Simon u. Mitarb. (90)).

III. Material und Methode

1. Dauerinfusion des Carbenicillins

Für die vierstündige Dauerinfusion wurde die Substanz in der benötigten Menge mit Aqua dest. pro injectione gelöst und auf das Volumen verdünnt, das zur Infusion mit dem Perfusor erforderlich war.

Der Perfusor gewährleistete eine kontinuierliche Infusion, wobei die Einlaufgeschwindigkeit nach Bedarf eingestellt wurde. Dabei wurden 2, 3, 5, 10, 15, 20 und 25 g Carbenicillin jeweils in 25 ml Aqua dest.

gelöst und bei der Ganggeschwindigkeit 5 infundiert, während 30 g Carbenicillin in drei Portionen von je 10 g in jeweils 20 ml Aqua dest. aufgeteilt und nacheinander bei der Ganggeschwindigkeit 6 infundiert wurden.

2. Blutentnahmen zur Bestimmung der Konzentrationswerte

Nach jeweils 0, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 255, 270, 285 und 300 Minuten wurden aus dem kontralateralen Arm Blutproben entnommen, die sofort aufgearbeitet wurden: das Blut wurde bei etwa 3.000 Umdrehungen/Minute über 10-15 Minuten zentrifugiert, das Serum darauf abpipettiert und schnellstens auf Temperaturen unter -24°C tiefgefroren.

3. Bestimmung der Carbenicillin-Konzentrationen nach einmaliger i.v.-Injektion der Substanz

1, 2, 3 und 5 g Carbenicillin wurden in etwa 20 ml, 10 g in etwa 40 ml und 20 g in etwa 60 ml Aqua dest. pro injectione gelöst und 1, 2, 3, 5 und 10 g langsam i.v. injiziert, während 20 g mittels des Perfusors bei schnellster Geschwindigkeit (Stufe 10) kontinuierlich i.v. infundiert wurden. Die Abnahmezeiten lagen hier direkt vor sowie bei 20, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180 und 210 Minuten nach intravenöser Injektion einer Lösung von 1, 2 und 3 g Carbenicillin bzw. direkt vor sowie bei 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660 und 720 Minuten nach intravenöser Injektion bzw. Kurzinfusion einer Lösung von 5, 10 und 20 g der Substanz.

4. Problematik des Aktivitätsverlustes in verschiedenen Milieus und bei unterschiedlichen Temperaturen

Marget u. Daschner (62) fanden Carbenicillin in therapeutisch wirksamen Konzentrationen sowohl bei Zimmer-, als auch bei Bruttemperatur über mehrere Tage weitgehend stabil. Lehmann u. Kempt (66) sahen die Stabilität von Carbenicillin-Lösung im Puffermilieu (pH 7) bei -15°C in den ersten beiden Tagen voll erhalten und die Proben bis zum 8. Tag auf 55 %; bei $+20^{\circ}\text{C}$ und $+25^{\circ}\text{C}$ fanden sie eine Inaktivierung nach 24 bzw. 48 Stunden um 10 % und bis zum 8. Tag um 50 %. Sehr viel schneller fiel die Aktivität in Serummilieu ab, und zwar bei -15°C waren nach 48 Stunden nur noch 50 % und nach 8 Tagen nur noch 20 % der Aktivität erhalten; je höher die Lagerungstemperatur war, desto steiler war der Abfall. So waren bei $+25^{\circ}\text{C}$ nach 24 Stunden nur noch 10 % der Aktivität vorhanden. Die Autoren empfahlen daher, die Proben sofort nach Gewinn aufzuarbeiten. Smith u. Finland (67) sahen dagegen Carbenicillin in Serum bei 15°C oder in Form von einem ph-wert zwischen 4 und 8 über 24 Stunden stabil, bei Temperaturen unter -20°C aber sank die Aktivität um mehr als die Hälfte. Genane Angaben findet man auch bei Hoffman u. Metcalf (31). Sie sahen in verschiedenen Seren, daß bei einer Lagerungstemperatur von -15°C eine geringe Verminderung der Carbenicillin-Aktivität in menschlichen Serum eintrat. Dabei wurde der genaue Abfall bei drei Proben berechnet, deren Ausgangskonzentration 10, 25 und 100 mg/ml betrug. Die Untersuchung wurde über 4 Wochen durchgeführt und ergab eine erhebliche Abfallrate von 6 %, scheinbar ohne Beziehung zur Ausgangskonzentration.

Zusammenfassend kann man sagen, daß eine Carbenicillin-Lösung, abgesehen von der Lösung im Serummilieu, relativ stabil ist und mit einem spontanen Abfall erst nach einiger Zeit zu rechnen ist, dagegen verliert die Lösung im Serummilieu rasch an Aktivität.

In eigenen Vorversuchen wurde festgestellt, daß eine wässrige Carbenicillin-Lösung bei -24°C über mehr als 4 Wochen stabil war. Dies wurde an Proben ermittelt, die unter -24°C tiefgefroren waren, und zwar in einer Konzentration von 1.000 mcg/ml, abgeteilt in etwa 2 ml großen Portionen. Nach 4 Wochen ergab der Vergleich mit einer frisch angesetzten Probe von 1.000 mcg/ml gleich große Hemmhöfe, wobei beide Proben zuvor mit Serum auf eine Konzentration von 100 mcg/ml verdünnt wurden. Die Überprüfung der Haltbarkeit im Serummilieu bei Lagerungstemperaturen unter -24°C über 2 Monate ergab keinerlei Aktivitätsverlust. Auch Klein (47) gab an, daß die Standardlösung im allgemeinen nicht jeden Tag frisch hergestellt zu werden braucht, da sie bei -20°C über einige Wochen haltbar sei. Um die mögliche Fehlerquelle durch spontanen Aktivitätsverlust gerade im Serummilieu zu vermeiden, wurden die Serumproben der Patienten wie bereits angesprochen, nach dem Zentrifugieren sofort tiefgefroren. Die Aufarbeitung erfolgte in der Regel ein bis zwei, selten auch drei Tage später. Lediglich bei einigen Patienten, die 30 g Carbenicillin über 4 Stunden als Dauerinfusion erhalten hatten, wurden die Serumproben erst nach zwei bis drei Wochen aufgearbeitet. Wässrige Carbenicillin-Lösungen zum Herstellen des Standards wurden über längere Zeit tiefgefroren und zum Standardansatz stets neu aufgetaut, wobei eine Lagerung über mehr als drei Monate nicht erfolgte.

2. Konzentrationsbestimmung des Carboniellins im Serum

a. Allgemeines

Die Spiegelbestimmung von Carboniellin in den einzelnen Serumproben erfolgte mittels des Agardiffusionsverfahrens.

Das Prinzip des Tests beruht darin, daß eine Probe, die auf eine mit Testkeimen beimpfte Agarplatte aufgebracht wird, gleichmäßig radial in die Umgebung diffundiert und so ein Konzentrationsgefälle bildet. Nach dem Bebrühen des Agars bildet sich eine kreisförmige Zone aus, in der es zu einer Wachstumsstimmung gekommen ist. Dabei zeigt sich eine Inhibition der Keimvermehrung zwischen dem Durchmesser und Antibiotikakonzentration, die nach Obernill (75) den "Charakter einer empirischen Dosiskurve besitzt, an welcher der Teststreifen aus einer bestimmten Konzentration der von zufälligen Faktoren beeinflusste Diffusionsvorgang abgelesen werden kann. Ausgehend von bekannten Meßwerten läßt sich also eine Standardkurve ermitteln, der die zu bestimmenden Werte zugeordnet werden können. Da der Verlauf der Dosiskurve durch viele Faktoren bestimmt wird und diese nicht vollständig und genau zu bestimmen sind, wurde die Dosiskurve stets nur für eine Platte herangezogen. Dabei mußten aber alle Bedingungen des Versuches für Standard- und Testplatten identisch sein (Klein (47)).

Für die Durchführung des Agardiffusionstests liegen genaue Angaben von J. E. Bauer u. Murray, (3), Kavanagh (46), Klein (47), Overholtz, (76) und verschiedene Möglichkeiten der Ausführungsformen und Versuchsanordnungen. In der vorliegenden Arbeit wurde weitgehend das Vorgehen von Bauer u. Murray, (3) befolgt. Da mit optimalen Versuchste-

dingungen zu arbeiten, wurden in Vorversuchen verschiedene Einsaatdichten, Bebrütungstemperaturen, Temperatur des Agars vor Beimpfung, Vordiffusion, Agarzusammensetzung und Lösungsmittel für den Agar getestet sowie das Verfahren für die Spiegelbestimmung herausgenommen, das die schärfsten und in der Größe optimalen Hemmhöfe zeigte.

b. Spezielle Schwierigkeiten bei der Konzentrationsbestimmung des Carbenicillins

Bei der Substanz war zu beachten, daß die Präparationen 0,5 bis 1,0 % Penicillin-G enthielten. Daher mußte ein Teststamm benutzt werden, der gegen Penicillin-G unempfindlich, aber gegen Carbenicillin wirksam war. Zur Verfügung stand *Pseudomonas pyocyaneus*, NCTC 10490 (ATCC 23389) Elbsworth-Strain 1973. Dieser Stamm wurde z.B. auch von Höffler u. Mitarb. (32) Standiford u. Mitarb. (94) sowie einer Reihe weiterer Autoren benutzt.

In einer Arbeit von Burnett u. Sutherland (16) wurde die Methodik zur Spiegelbestimmung von Carbenicillin mit Hilfe des Agardiffusionsverfahrens genau beschrieben. Es wurde auch hier auf die Erschwerung der Bestimmung durch das beigemischte Benzylpenicillin hingewiesen, das bei der Herstellung des Carbenicillins durch Decarboxylierung entsteht. Während Burnett u. Sutherland (16) aber eine "overnight bruth culture" von *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 (ATCC 23389) als Testkeim benutzten, wurden hier optimale Hemmhöfe erhalten, wenn der angesetzte Keim eine Nacht bei 37°C bebrütet und anschließend über 4 Tage bis einige Wochen bei Zimmertemperatur gehalten wurde. Burnett u. Suther-

land (46) inkubierten über Nacht bei 30°C, Simon u. Mitarb. (90) 18 Stunden bei 30°C, andere Autoren wiederum bebrüteten die Platten 18 Stunden bei 35°C (Neu u. Swarz (70)) oder bei 37°C über 24 Stunden (Bell u. Smith (4)). Hier wurden die Platten 18-24 Stunden bei 33°C im Wärmeschrank gehalten.

Phair u. Mitarb. (80) verwandten zur Serumspiegelbestimmung den Röhrenverdünnungstest mit einer Einsaatdichte von 10^5 Bacilli subtilis, wobei diese Technik eine Genauigkeit bis 0,05 mcg/ml Carbenicillin liefern soll. Simon u. Mitarb. (90) gaben noch zusätzlich an, daß der Nährboden für den Agardiffusionstest bis auf 45°C abgekühlt wurde. Auch hier ergaben sich die schärfsten Hemmhöfe, wenn ein Agar benutzt wurde, der vor Beimpfung mit dem Testkeim bis auf 45°C abgekühlt worden war.

c. Praktisches Vorgehen

Zum Ansetzen des Agars wurden Antibiotic-Medium Nr. 3 (SM 267) und Pron-Agar in folgenden Mengen in einem Erlenmeyer-Kolben gegeben: etwa 3 g Pron-Agar und 1,75 g Antibiotic-Medium auf 100 ml Aqua dest.. Das Gemisch wurde durch Schütteln des Kolbens vollständig gelöst, zum Quellen etwa 15-20 Minuten stehen gelassen und anschließend im Autoklaven sterilisiert. Der soweit vorbereitete Agar wurde mittels eines Wasserbads auf die gewünschte Temperatur abgekühlt. Da der hier verwendete Testkeim sehr temperaturempfindlich ist, wurde das Wasserbad auf eine Temperatur von 45°C eingestellt. Um einen vollständigen Temperaturengleich von Wasserbad und Agar zu erreichen, mußte eine genügende Zeit abgewartet werden, wobei zwischenzeitlich die Wasser-

temperatur kontrolliert wurde. Als Testplatten wurden 15 x 27 cm große Platten aus geschliffenem Kristallglas, die in einem Aluminiumrahmen gefaßt waren, und 14,5 x 26 cm große Platten mit Glasrahmen benutzt. Die Platten wurden ebenfalls im Autoklaven sterilisiert und anschließend im Wärmeschrank auf 50°C abgekühlt bzw. wenn sie längere Zeit zuvor sterilisiert wurden, erwärmt und auf dieser Temperatur bis zur weiteren Verwendung gehalten. Die Platten wurden dann auf einem Dreibein mit Hilfe einer Wasserwaage in genau waagerechte Position gebracht. Zu dem 45°C warmen Agar wurde der Testkeim in einer Menge von 30 ml für 100 ml Agar hinzugegeben, durch sorgfältiges Umschwenken des Kolben im Wasserbad eine gleichmäßige Verteilung des Keimes im Agar erreicht und anschließend etwa 100 ml Agar auf jede Testplatte gegossen. Der Platten-guß mußte sehr schnell erfolgen, um ein frühzeitiges Erstarren des Agars vor der gleichmäßigen Verteilung zu vermeiden. Zu achten war auch auf einen möglichst blasenfreien Guß. Durch saches Schwenken wurde der Agar gleichmäßig auf der Testplatte verteilt, worauf er in genau waagerechter Stellung erstarrte. Zuvor wurden die Platten mit Glasscheiben abgedeckt, um das Ansiedeln von Luftkeimen zu verhindern. Nach Abkühlung wurde die Platte auf eine vorher angefertigte Schablone gestellt, auf der parallel zum Längsrand drei Reihen mit 6 Kreuzen markiert waren, die einen gleichen Abstand voneinander hatten. Mit einem scharfen Stahlrohr wurden jetzt auf den markierten Stellen Löcher aus dem festen Agar gestanzt, die einen Durchmesser von 0,9 mm besaßen. Diese ausgestanzten Agarplättchen wurden mit einem Einmalskalpell ausgehoben. Proben, Leerserum zum Verdünnen und Standard, falls nicht neu anzusetzen, wurden aus dem Kühlschrank entnommen. Waren sie vollständig aufgetaut, so wurden

Standard und Proben, falls letztere verdünnt werden sollten, mittels Dosierspritzen hergestellt und anschließend in die ausgestanzten Löcher gegeben. Dabei durfte nach dem Auftauen bis zum Aufbringen auf die Platte nur eine geringe Zeit vergehen (etwa eine Stunde), um einen nennenswerten Abfall der Aktivität sicher auszuschließen.

Als Standardssystem wurden fünf Proben mit bekannter Konzentration folgender Werte gewählt: 100, 50, 25, 12,5 und 6,25 mcg/ml. Für die zu testenden Serumspiegel wurde bei zu erwartenden Spiegeln unter 100 mcg/ml nicht verdünnt, während voraussichtliche Spiegel zwischen 100 und 1.000 mcg/ml im Verhältnis 1:10 mit Leerserum, möglichst desselben Patienten, notfalls auch mit Leerserum von Normalpersonen, verdünnt wurden. Lagen die Werte außerhalb der erwarteten Konzentrationen, so wurden neue Testplatten angefertigt. Aus diesem Grunde, wegen möglicher anderer Fehler und wegen u.U. erforderlicher Kontrollen wurden stets etwa 6 Serumproben tiefgefroren, da aufgetaute Proben wegen des möglichen Aktivitätsabfalls verworfen wurden.

Das Prinzip des Testes beruht, wie schon zu Beginn erwähnt, auf dem Vergleich der Hemmhofgrößen des zu untersuchenden Materials mit dem eines Standards. Es war also gleichgültig, welche genaue Menge in die Löcher im Agar eingefüllt wurde, unbedingt erforderlich war aber, daß die relativen Mengen genau konstant waren. Daher wurde für Standard und Untersuchungsmaterial stets dieselbe Dosierspritze verwandt. In Vorversuchen (Höffler (33)) wurde die außerordentliche Genauigkeit der Dosierspritzen bewiesen, die eine Abweichung von $\pm 2\%$ hatten. Außerdem war unbedingt zu fordern, daß Serum und Untersuchungs-

material in demselben Milieu geprüft wurden (Höffler (33)). Es durften also nicht Serumspiegel an einem wässrigen Standard gemessen werden. Zur Verdünnung der Proben und zum Herstellen des Standards durfte nur das Leerserum des Patienten und in seltenen Fällen beim Nichtausreichen desselben ein Leerserum anderer Normalpersonen herangezogen werden. Weiterhin war zu beachten, daß die Spritzen nach jedem Arbeitsgang gut ausgespült wurden. Nach Auftragen von Serumproben und Standard in die ausgestanzten Löcher der Testplatten wurden diese in den Wärmeschrank gegeben und etwa 18-24 Stunden bei 33°C bebrütet.

Das Ablesen erfolgte mit Hilfe des von Bauer u. Mitarb. (2) angegebenen Spezialgerätes. Es handelt sich um ein Ablesegerät mit Zahn und Trieb für Vertikalverschiebung und Nonius. Dabei wurde der Hemmhof direkt auf der Platte gemessen. Das Haar des Ablesebogens mußte jeweils als Tangente am Kreisrand des Hemmhofes dicht oberhalb der Agarschicht liegen. Der auszumessende Bereich wurde durch eine Beleuchtungseinrichtung vom Boden der Testplatte erhellt. Zu Beginn des Ablesevorgangs wurde der Nonius auf Null gestellt. Durch Vertikalverschiebung wurde der Ablesebogen soweit verschoben, daß er am gegenüberliegenden Kreisrand wieder als Tangente anlag. Die verschobene Strecke konnte auf der Skala abgelesen werden.

Die Auswertung konnte auf halblogarithmischem Papier vorgenommen werden. Dabei wurde zuerst die Standardreihe aufgetragen. Anhand der aus dem Meßpunkten der Standardkonzentrationen ermittelten Bezugsgeraden konnte mit Hilfe der Hemmzonendurchmesser der Serumproben die zugehörigen Konzentrationen des Antibiotikums graphisch ermittelt werden.

Hier erfolgte die Auswertung der Untersuchungen durch ein Computerprogramm. Es ermittelte aufgrund der angegebenen

Werte für die Standardreihe die optimale Exponentialfunktion und bestimmte hieran die Werte der Serumproben.

Obgleich die biologische Bestimmungsmethode der Antibiotikakonzentrationen im Hinblick auf die Durchführung leicht zu verstehen war, ergaben sich bei der praktischen Arbeit einige Fehlerquellen, die z.T. bereits angesprochen wurden, z.T. selbstverständlich erscheinen, die aber noch einmal kurz zusammengefaßt werden:

- . Beachtung der Grundsätze der Sterilität
- . genaue Mengen von Antibiotic-Medium und Pron-Agar
- . keine zu hohen Temperaturen des Agars bei Zusetzen des Testkeims
- . gleichmäßige Verteilung der Keime im Agar
- . konstante Agardicke auf der Testplatte
- . Herstellen des Standards im Leerserum des betreffenden Patienten
- . keine zu große Zeitspanne zwischen Auftauen und Aufbringen der Serumproben auf die Platten
- . ausreichendes Ausspülen der Dosierspritzen
- . Bebrüten des Agars über 18-24 Stunden bei 33°C (u.U. $\pm 3^{\circ}\text{C}$)

Durch Beachtung der wichtigen Grundsätze ergaben sich stets gut ablesbare Hemmhöfe.

IV. Ergebnisse

1. Blutspiegelkurve bei Dauerinfusion

a. Spiegelvoraussage

Mit Hilfe der von Dost (21) angegebenen Gleichung für den Blutspiegelverlauf bei Dauerinfusion (Kontinuierliche Infusion mit einer Infusionspumpe)

$$(1) \quad y = \frac{a}{\tau k_2} (1 - e^{-k_2 t})$$

wobei

a = fiktive Anfangskonzentration

$$a = \frac{D}{V} \quad \text{mit } D = \text{Dosis} \\ V = \text{Verteilungsvolumen}$$

$$k_2 = \frac{\ln 2}{\text{HWZ}} = \frac{0,693}{\text{HWZ}}$$

HWZ = Halbwertszeit

τ = Dauer der Infusion

kann der Blutspiegel zu jedem gewünschten Zeitpunkt t berechnet werden. Zur Durchführung der Rechnung ist die Kenntnis der Halbwertszeit erforderlich. Legt man die von Höffler (persönliche Mitteilung) gefundenen Werte, die sich als Durchschnittswerte aus einem Kollektiv von 14 nierengesunden Versuchspersonen nach intravenöser Injektion von 1 g Carbenicillin ergaben (HWZ = 43,29 ($x = 43,29$; $s = 8,15$) Minuten und $V = 18,75$ ($x = 18,75$; $s \pm 3,07$) % des Körpergewichts) zugrunde, so ergeben sich bei einer Dauerinfusion von 30 g Carbenicillin über

4 Stunden die in Tabelle 2 wiedergegebenen Werte für die Blutspiegelkonzentrationen.

b. in vivo bestimmte Konzentrationen

Um diese theoretisch berechneten Blutspiegelwerte mit in vivo erreichten Blutspiegeln vergleichen zu können, wurden jetzt bei 10 Personen 30 g Carbenicillin über denselben Zeitraum mit einer Infusionspumpe infundiert und währenddessen die Konzentrationen über einen Zeitraum von 240 Minuten durch 7 Bestimmungen ermittelt. Die Werte sind in Tabelle 3 dargestellt. Darüberhinaus wurden nach Beendigung der Dauerinfusion noch die Konzentrationen bei 255, 270, 285 und 300 Minuten bestimmt.

Da sich die HWZ in Abhängigkeit von der Nierenfunktion ändert (Höffler u. Mitarb. 32)) und das von Dost (21) angegebene Modell für gesunde Normalpersonen gilt, damit also auch für normale Nierenfunktionen, wurde bei den Probanden gleichzeitig die Nierenfunktion mittels Cr^{51} -EDTA-Clearance mitbestimmt. Als normale Nierenfunktion wurden nach Umrechnung auf Inulin-Clearance (Fiegel u. Mitarb. (26)) Werte von über 90 ml/min angesehen. Unter dieser Voraussetzung mußten 3 von 10 Versuchspersonen ausgeschieden werden. Die Mittelwerte der Blutspiegel nach Korrektur auf 70 kg Körpergewicht sind in Tabelle 4 aufgeführt. Dabei erfolgte diese Korrektur, da die in Tabelle 2 angegebenen nach Gleichung (1) berechneten Konzentrationen ebenfalls auf ein Körpergewicht von 70 kg bezogen waren. In der Abbildung 3 sind der vorausgesagte Spiegelverlauf sowie die in vivo bestimmten Mittelwerte (nach Korrektur auf 70 kg Körpergewicht) mit Standardabweichung dargestellt.

Tabelle 2

Berechnung der Blutspiegelwerte bei Dauerinfusion

Carbenicillin 30 g - Infusionsdauer 4 Stunden

Fiktive Anfangskonzentration	2285 mcg/ml
Halbwertszeit	43,29 Minuten
Eliminationskonstante K2	0,9672 1/h
Verteilungsvolumen	13,13 Liter

Zeit (min.)	Konzentration (mcg/ml)
10	88
20	163
30	227
40	281
50	327
60	366
70	400
80	428
90	452
100	473
110	490
120	505
130	518
140	529
150	538
160	546
170	553
180	558
190	563
200	567
210	571
220	574
230	576
240	578

Legende: Berechnung der Serumkonzentrationen im Abstand von jeweils 10 Minuten bei Dauerinfusion von 30 g Carbenicillin über vier Stunden nach Gleichung (1).

Tabelle 3

Carbenicillin-Konzentration bei Dauereinfusion von 30 g Carbenicillin

Nr.	Versuchs- person	Körperge- wicht (kg)	Glomerulus- filtrat (ml/min.)	Carbenicillin-Konzentration in mcg/ml									
				60	90	120	150	180	210	240	15 (Minuten nach Beendigung der Infusion)		
1.	K.Sch.	83	111,1	289,9	358,1	509,5	724,7	750,7	750,7	777,7	699,6	566,3	491,8
2.	E.W.	71	99,4	440,8	502,2	531,1	583,0	605,2	702,6	729,3	652,1	594,0	511,7
3.	H.F.	96	146,4	386,3	458,2	579,4	717,2	658,5	702,0	687,2	579,4	520,8	429,8
4.	L.D.	65	133,6	500,3	562,3	642,5	675,5	698,4	811,5	853,1	710,1	601,1	553,0
5.	B.S.	57	109,0	656,1	731,2	844,9	891,9	908,2	958,8	976,3	844,9	771,9	692,6
6.	H.Sch.	75	97,7	376,9	464,2	585,2	612,9	672,4	754,9	772,5	688,1	657,0	558,7
7.	H.W.	70	90,5	292,0	426,4	486,8	555,7	634,5	697,5	752,3	634,5	588,2	545,3
8.	I.F.	60,5	83,2	510,8	552,3	684,6	740,2	769,7	848,6	882,4	816,1	740,2	671,4
9.	R.S.	80	56,2	583,5	607,2	684,1	740,8	786,4	802,2	802,2	770,9	711,9	670,7
10.	H.K.	78	46,0	484,7	615,7	766,7	935,8	954,7	993,5	1033,9	954,7	917,4	847,0

Legende: Gefundene Carbenicillin-Konzentrationen nach Infusion von 30 g Carbenicillin innerhalb von vier Stunden. Zusätzlich wurde das entsprechende Körpergewicht und Glomerulusfiltrat angegeben.

Tabelle 4

Mittelwerte der gefundenen Carbenicillin-Konzentrationen nach Dauerinfusion von 30 g Carbenicillin

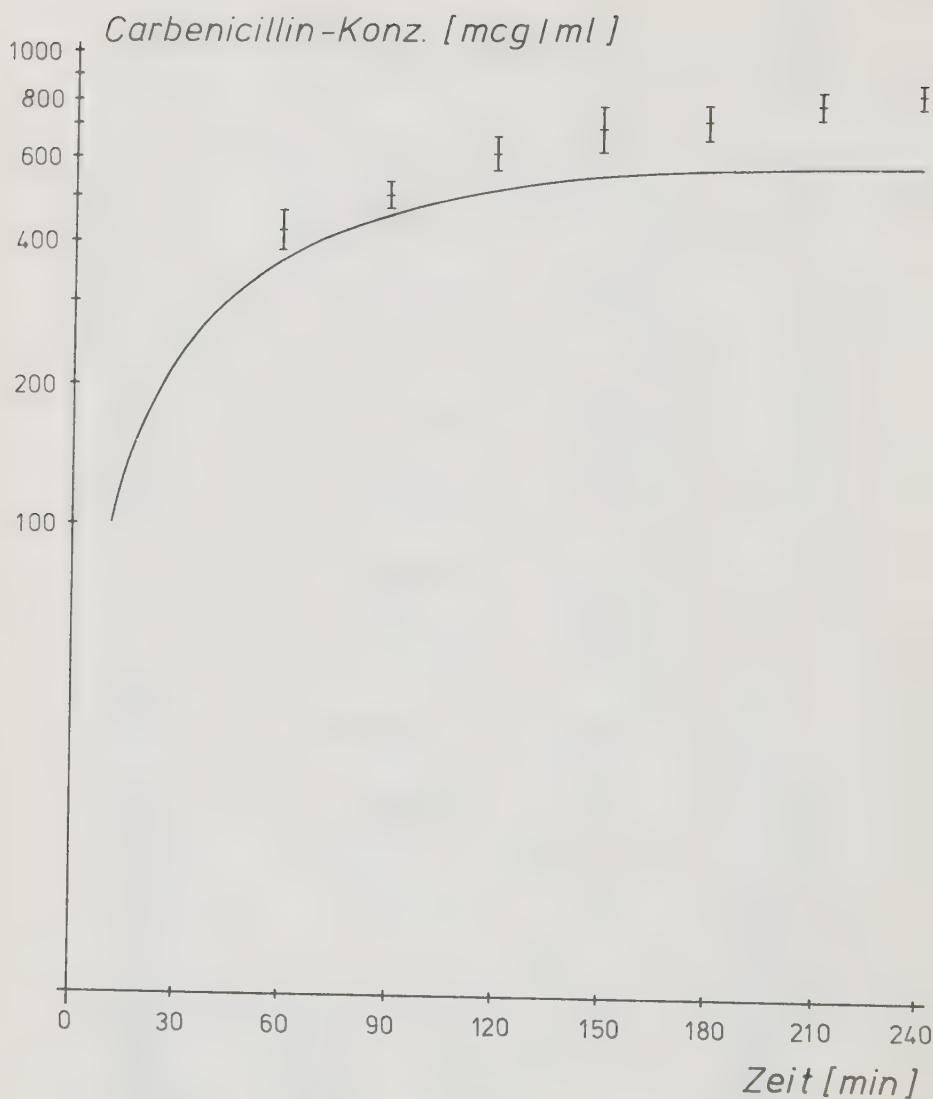
	Carbenicillin-Konzentration in mcg/ml					
	60	90	120	150	180	210
	(Minuten nach Beginn der Dauerinfusion)					
1.)	419	500	596	679	703	767
Standardabweichung	131	121	125	119	106	101
Standardabweichung des Mittelwertes	65	60	62	59	53	50
2.)	431	514	633	714	735	800
Standardabweichung	91	79	107	156	121	98
Standardabweichung des Mittelwertes	45	39	53	78	60	49

Legende: Mittelwert der gefundenen Carbenicillin-Konzentrationen nach Infusion von 30 g Carbenicillin über einen Zeitraum von 4 Stunden

1.) Mittelwert der Versuchspersonen 1-7 aus Tabelle 3 (Glomerulusfiltrat über 90 ml/min.)

2.) Mittelwert der Versuchspersonen 1-7 aus Tabelle 3, korrigiert auf ein Körpergewicht von 70 kg, wobei die Umrechnung erfolgte nach

$$y_{70} = \frac{y}{x} \cdot \frac{70}{x}$$



Legende: Darstellung der Carbenicillin-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach Infusion von 30 g Carbenicillin in 4 Stunden. Die durchgezeichnete Kurve gibt die vorausgerechneten Werte an. Zusätzlich sind die bei 7 nierengesunden Patienten in vivo bestimmten Werte als Mittelwerte mit Standardabweichung des Mittelwertes bei Korrektur auf 70 kg Körpergewicht aufgeführt.

c. HWZ-Bestimmung nach Dauerinfusion

Anhand der Carbenicillin-Konzentrationen, die nach Beendigung der Dauerinfusion im Serum in 15 minütigem Abstand über 1 Stunde verfolgt wurden, konnte die HWZ bestimmt werden. Dabei erfolgte die Berechnung über ein Computerprogramm, um eine optimale Exponentialfunktion zu erhalten (siehe Beispiel in Tabelle 5). Die errechneten HWZ sind in Tabelle 6 aufgezeichnet. Als Mittelwert bei den Versuchspersonen mit normaler Nierenfunktion ergab sich eine HWZ von 85 Minuten (siehe Tabelle 6).

Der ermittelte Wert lag um fast 100 % höher als der für die Spiegelschätzung benutzte Wert von 43,29 Minuten, der nach intravenöser Injektion von 1 g Carbenicillin ermittelt worden war.

Zusätzlich wurden Dauerinfusionen an einem unterschiedlichen Probandenkollektiv über 4 Stunden mit 2, 3, 5, 10, 20 und 25 g durchgeführt, die Serumspiegel bestimmt (siehe Tabelle 7) und die HWZ ermittelt (Tabelle 6) (Nierenfunktion und Anzahl der Probanden siehe Tabelle 6 bzw. 7).

d. HWZ gegen Dosis

In der Abbildung 4 ist die Abhängigkeit der HWZ (Werte siehe Tabelle 6) von der zugeführten Menge dargestellt. Dabei zeigte sich die beste Darstellung durch die Potenzfunktion

$$(2) \quad y = 35,313 \cdot x^{0,330} \quad (r = 0,6601; P < 0,001)$$

Tabelle 5

Berechnung der HWZ mit Hilfe eines Computerprogramms

CARB. HWZ

Pat. S.B. 57,0 kg 159,0 cm CR-EDTA-Clearance 109.044

Zeitpunkt	Konzentration (mcg/ml)		relativer Fehler in %
	gemessen	errechnet	
0	976	959	- 2
15	845	862	2
30	772	775	0
45	693	696	1
60	633	626	- 1

Korrelationskoeffizient r = - ,996

Konzentration zum Zeitpunkt Null = 959,0

Halbwertszeit = 97,5

Legende: Beispiel für die Errechnung der HWZ über ein Kurvenanpassungsprogramm mittels Exponentialfunktion nach Eingabe des Zeitpunktes mit der entsprechenden gemessenen Konzentration

Tabelle 6

HWZ nach Dauerinfusion unterschiedlicher Carbenicillin-Mengen

Dosis	Versuchs- person	Gewicht (kg)	Glomerulus- filtrat (ml/min.)	HWZ (min.)
2g/4h	O.T.	68	130,0	40,6
3g/4h	G.d.M.	45,5	87,9	62,1
5g/4h	G.Sch.	60,8	145,0	65,4
	Dr.F.L.	105	84,4	51,1
10g/4h	W.K.	79	111,1	56,6
	W.S.	83	100,8	72,8
15g/4h	B.G.	90	119,1	112,8
	J.R.	52,3	193,0	67,6
20g/4h	J.R.	83	63,0	141,0
	K.J.	70	114,6	89,7
25g/4h	M.H.	72	69,9	181,5
	P.P.	103	83,1	111,2
30g/4h	K.H.Sch.	83	111,1	64,1
	E.W.	71	99,4	88,5
	H.F.	96	146,4	60,9
	L.D.	65	133,6	78,9
	B.S.	57	109,0	97,5
	W.Sch.	75	97,7	91,7
	H.W.	70	90,5	119,4
	J.F.	60,5	83,2	126,8
	R.S.	80	56,2	193,6
	W.K.	78	46,0	153,4
	Mittelwert(Pat.mit norm.Nierenfunktion)			85
	Standardabweichung			23
	Standardabweichung des Mittelwertes			11

Legende: In der tabellarischen Zusammenstellung wurden neben den HWZ die über einen Zeitraum von 4 Stunden infundierten Carbenicillin-Mengen, das Körpergewicht und das Glomerulusfiltrat angegeben. Zusätzlich ist der Mittelwert der HWZ mit einfacher Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwertes nach Dauerinfusion von 30 g Carbenicillin angegeben.

Tabelle 7

Carbenicillin-Konzentrationen bei Dauereinfusion unterschiedlicher Carbenicillin-Mengen

Dosis	Versuchs- person	Körper- gewicht (kg)	Glomerulus- filtrat (ml/min)	Carbenicillin-Konzentration in mcg/ml (Minuten nach Beginn der Dauereinfusion)										(Minuten nach Beendigung der Dauereinfusion)			
2g/4h	O.T.	68	130,0	22,2	31,9	36,4	38,5	42,4	42,4	42,4	44,0	44,0	44,0	31,3	25,9	18,1	16,1
3g/4h	G.d.M.	45,5	119,9	45,1	56,4	68,9	77,1	78,8	86,2	86,2	86,2	88,2	90,3	72,1	65,9	51,6	48,2
5g/4h	G.Sch. Dr. F.L.	60,8 105	145,0 84,4	59,9 54,0	67,0 69,8	95,9 81,9	104,9 98,0	104,9 99,9	104,9 104,0	109,7 102,0	112,2 102,0	114,7 108,3		80,2 98,0	71,7 86,9	68,5 58,3	56,0 50,7
10g/4h	M.K. M.S.	79 83	111,1 100,8	111,8 137,7	149,3 171,0	161,5 224,3	204,6 228,4	215,6 232,5	227,3 236,8	239,5 254,5	233,2 254,5	245,9 268,7		204,6 245,5	184,2 220,2	153,3 174,1	114,8 156,2
15g/4h	B.G. J.R.	90 52,3	119,1 193,0	182,7 239,0	303,4 305,6	356,5 383,0	382,0 367,6	418,9 390,9	409,4 399,0	428,7 390,9	418,9 407,3	459,4		409,4 360,1	364,8 325,0	356,5 243,9	310,5 229,4
20g/4h	J.R. K.J.	83 70	63,0 114,6	299,4 357,0	404,2 421,3	508,6 430,1	526,9 497,2	536,3 551,5	606,9 540,2	651,3 586,8	674,7 599,1	686,7		617,7 586,8	575,5 518,2	536,3 439,1	508,6 404,2
25g/4h	M.H. F.C.	72 103	69,9 83,1	473,8 283,2	583,9 429,1	704,7 444,2	734,8 566,1	750,3 586,0	766,2 566,1	798,9 606,7	782,4 628,0	815,7		675,9 566,1	648,2 528,2	621,7 476,1	621,7 429,1

Legende: Gefundene Carbenicillin-Konzentrationen nach Infusion unterschiedlicher Carbenicillin-Dosen innerhalb von 4 Stunden.
Zusätzlich ist das entsprechende Körpergewicht und Glomerulusfiltrat angegeben

veränderte Abnahmzeiten: 1 = 276
2 = 303

e. HWZ gegen Cr^{51} -EDTA-Clearance

Die Abhängigkeit der Cr^{51} -EDTA-Clearance zur HWZ ist in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt. Dabei sind in Abbildung 5 alle erhaltenen Wertepaare angeführt, unabhängig von der zugeführten Dosis Carbenicillin. Hier ergab sich die beste Darstellung durch die Exponentialfunktion

$$(3) \quad y = 193.335 \cdot \text{Exp. } (-0.00742 \cdot x); r = -0.634; P < 0.005$$

Ebenso zeigte sich die beste Darstellung als Exponentialfunktion

$$(4) \quad y = 289.215 \cdot \text{Exp. } (-0.01081 \cdot x); r = -0.906; P < 0.001$$

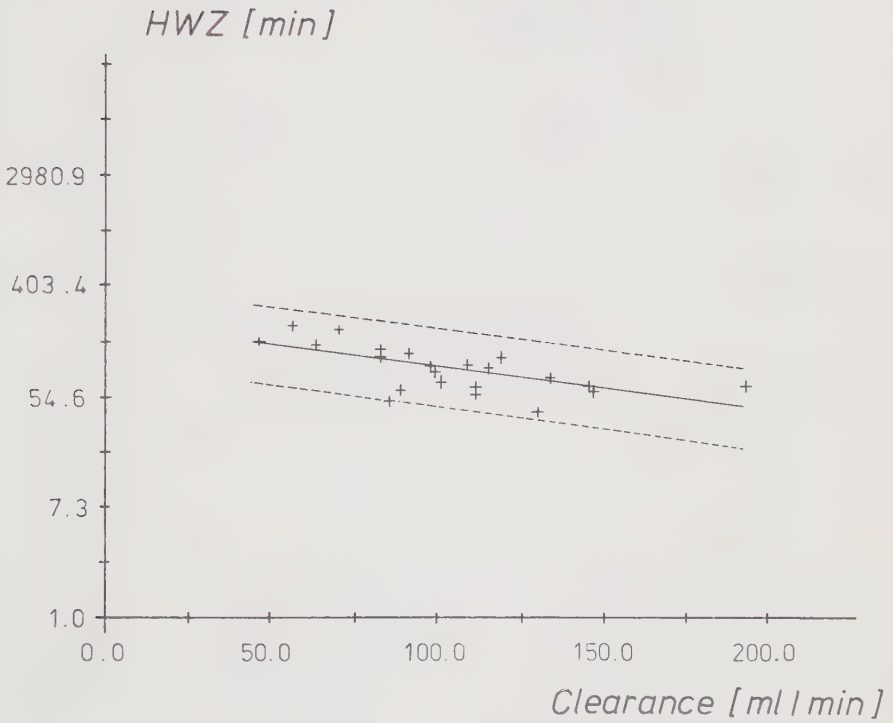
bei Verwendung der 10 Wertepaare, die nach Dauerinfusion von 30 g Carbenicillin erhalten wurden (Abbildung 6).

f. Angleichungsversuch mit Hilfe eines Korrekturfaktors

Durch Einfügen eines Korrekturfaktors in die von Dost (21) angegebene Formel wurde versucht, eine Spiegelvoraussage zu finden, die den in vivo gefundenen Werten möglichst nahe kam. Die günstigste Annäherung ergab sich bei einem Korrekturfaktor von 0,980. Die mit diesem Korrekturfaktor vom Computer errechneten Werte sind in Tabelle 8 aufgeführt. In Abbildung 7 ist neben den in vivo gefundenen Werten und den ohne Korrekturfaktor berechneten Konzentrationen noch der Spiegelverlauf aufgezeichnet, der sich nach Einfügen des Korrekturfaktors von 0,980 in die von Dost (21) angegebene Formel ergab.

Der Korrekturfaktor bezog sich auf k_2 in Gleichung (1).

Abbildung 5



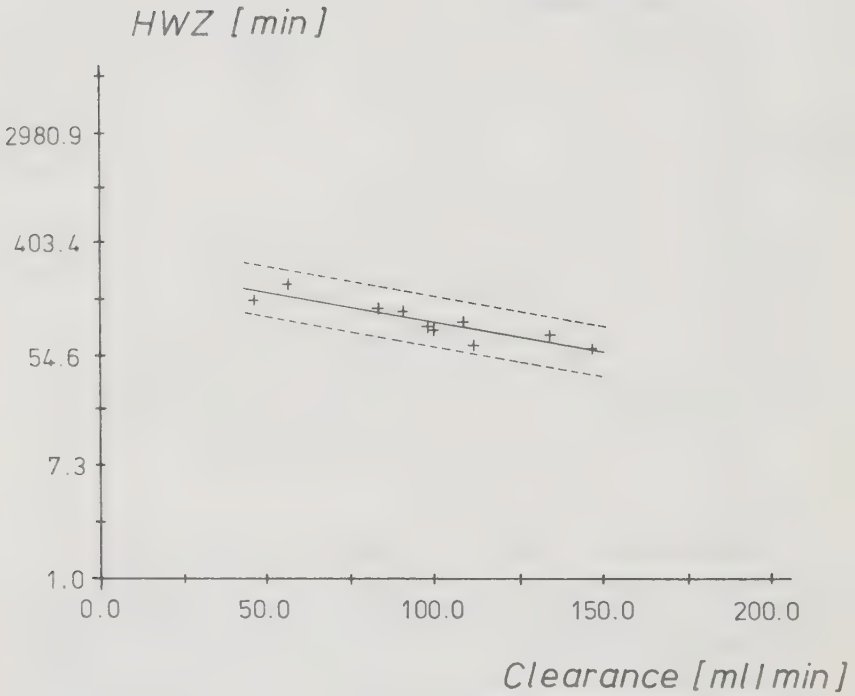
Legende: Darstellung der Regressionsgeraden für die Beziehung zwischen HWZ, die nach Infusion unterschiedlicher Dosen Carbenicillin über 4 Stunden bestimmt wurde, und ^{51}Cr -EDTA-Clearance. Die gestrichelten Linien geben den 95 % Vertrauensbereich der Geraden an.

$$(3) \quad y = 193,335 \cdot \text{Exp}_e (-0,00742 x)$$

$$r = -0,634; P < 0,005$$

$N = 22$ Wertepaare

Abbildung 6



Legende: Darstellung der Regressionsgeraden für die Beziehung zwischen HWZ, die nach Infusion von 30 g Carbenicillin über 4 Stunden bestimmt wurde, und ^{51}Cr -EDTA-Clearance. Die gestrichelten Linien geben den 95 % Vertrauensbereich der Geraden an.

$$y = 289,215 \cdot \text{Exp.} (-0,01081 x)$$

$$r = 0,906; P < 0,001$$

N = 10 Wertepaare

Tabelle 8

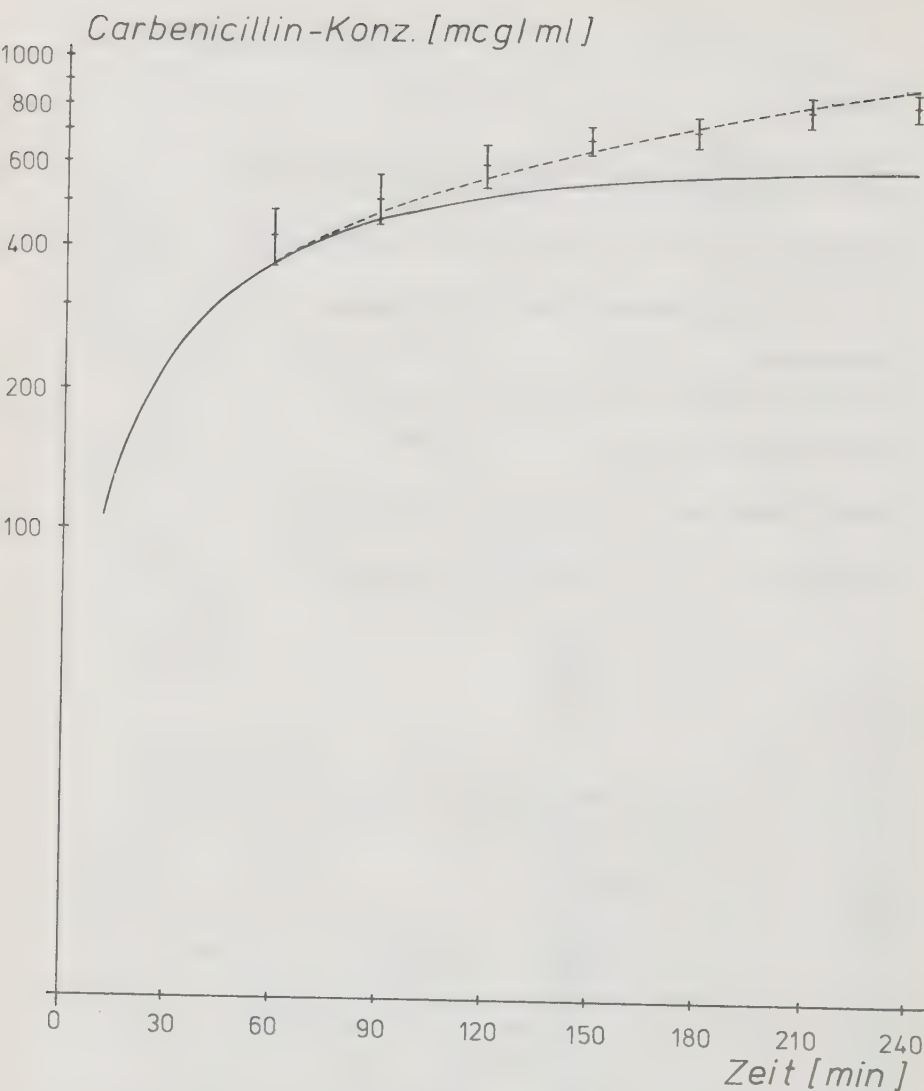
Berechnung der Blutspiegelwerte bei Dauerinfusion

Carbenicillin 30 g - Infusionsdauer 4 Stunden

Fiktive Anfangskonzentration	2216 mcg/ml
Halbwertszeit	43,29 Minuten
Eliminationskonstante K2	0,9607 1/h
Korrekturfaktor	0,980
Verteilungsvolumen	13,13 Liter

Zeit (min.)	Konzentration (mcg/ml)
10	85
20	159
30	223
40	279
50	329
60	373
70	413
80	450
90	484
100	515
110	544
120	572
130	599
140	624
150	648
160	672
170	695
180	718
190	740
200	762
210	784
220	805
230	827
240	849

Legende: Berechnung der Serumkonzentrationen im Abstand von jeweils 10 Minuten bei Dauerinfusion von 30 g Carbenicillin über 4 Stunden nach Gleichung 1, wobei ein Korrekturfaktor von 0,980 in die Gleichung eingefügt wurde.



Legende: Darstellung der Carbenicillin-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach Infusion von 30 g Carbenicillin in 4 Stunden. Die durchgezeichnete Kurve gibt die vorausgerechneten Werte an. Zusätzlich sind die bei 7 nierengesunden Patienten in vivo bestimmten Werte als Mittelwerte mit Standardabweichung des Mittelwertes dargestellt sowie als gestrichelte Kurve der Versuch einer Annäherung der vorausgesagten Werte durch Erweiterung der Gleichung (1) durch den Korrekturfaktor 0,98.

2. Spiegelverlauf nach intravenöser Injektion unterschiedlicher Carbenicillin-Dosen

In einer zweiten Versuchsserie wurde die HWZ bei intravenöser Injektion von unterschiedlichen Carbenicillindosen bestimmt. Als Versuchspersonen wurden nur nierengesunde Probanden ausgesucht. Von den 26 Personen dieser Gruppe lag die Clearance in 25 Fällen zwischen 105,2 und 152,4 ml/min und bei einer Versuchsperson bei 96 ml/min (siehe Tabelle 9). Die Blutspiegel wurden nach Injektion von 1,2 und 3 g Carbenicillin über 3 Stunden und nach 5, 10 und 20 g über 12 Stunden verfolgt. Die ermittelten Serumspiegel finden sich in Tabelle 10 und 11. Zum Ausschluß einer anfänglichen unvollständigen Verteilung der injizierten Menge wurde als erster Wert zur HWZ-Bestimmung bei 1, 2 und 3 g der 30-Minuten- und bei 5, 10 und 20 g der 60-Minutenwert herangezogen. Außerdem wurden wegen der methodischen Schwierigkeit der Konzentrationsbestimmung Werte unter 6mcg Carbenicillin/ml Serum zur HWZ-Bestimmung nicht verwertet. Dennoch standen für die Ermittlung der HWZ stets mindestens 6 Werte zur Verfügung. Die Auswertung erfolgte wiederum über ein Computerprogramm. Ein Beispiel ist in Tabelle 12 aufgezeichnet. Die ermittelten HWZ mit den dazugehörigen Mittelwerten sowie den Standardabweichungen sind in Tabelle 13 dargestellt. In der Abbildung 8 ist die Abhängigkeit von Dosis zum Mittelwert der HWZ mit Standardabweichung und Abbildung 9 die Abhängigkeit von Dosis zu den gefundenen Einzelwerten gezeigt. Die beste Darstellung ergab sich durch die Potenzfunktion

$$(5) \quad y = 46,810 x^{0,203} \quad (r = 0,864; \quad P < 0,001)$$

Tabelle 9

HWZ nach i.v.-Injektion unterschiedlicher Carbenicillin-Mengen

Dosis	Versuchs- person	Gewicht (kg)	Glomerulus- filtrat (ml/min.)	HWZ (min.)
1 g	L.H.	62,5	138	36,1
	J.Sch.	60	128,5	38,3
	H.N.	65	96	46,0
	D.B.	78	136,6	51,0
	D.H.	72	132,9	57,1
2 g	M.F.	58	152,4	57,8
	W.L.	60	115,0	52,0
	A.W.	68	137,3	55,2
3 g	D.B.	78	136,6	59,2
	C.d.V.	61	112,6	54,6
	S.R.	74	131,9	57,1
5 g	S.M.	78	122,9	64,8
	C.B.	53	125,8	62,9
	A.W.	68	131,5	65,2
	H.C.	54,5	114,3	79,1
	D.H.	72	132,9	82,2
10 g	U.J.	60	121,5	64,1
	Dr. H.K.	75	120,0	84,2
	D.H.	72	132,9	85,7
	K.H.R.	132	117,9	66,1
	M.W.	68	108,2	82,7
20 g	U.H.	100	105,2	74,1
	H.B.	76	121,9	80,1
	D.B.	78	136,6	89,9
	D.H.	72	132,9	91,0
	J.T.	84	120,4	75,8

Legende: In der tabellarischen Zusammenstellung wurden neben der ermittelten HWZ die intravenös injizierte Carbenicillin-Menge, das Körpergewicht und das Glomerulusfiltrat angegeben.

Tabelle 10

Carbenicillin-Konzentrationen nach intravenöser Injektion von 1, 2 und 3 g Carbenicillin

Dosis	Versuchsperson	Körpergewicht (kg)	Glomerulusfiltrat (ml/min)	20	30	45	Carbenicillin-Konzentration in mcg/ml (Minuten nach intravenöser Injektion)							180	210
							60	75	90	120	150				
1 g	L.H.	62,5	138	74,6	55,2	44,5	31,5	24,4	19,2	9,8	5,6		3,3		
	J.Sch.	60,0	128,5	77,0	58,0	41,5	31,3	25,5	18,2	11,2	5,4		2,9		
	H.N.	65,0	96	79,3	64,1	49,3	36,2	30,7	23,1	15,8	10,3		7,2		
	O.B.	78,0	135,6	67,2	56,9	43,6	35,7	29,9	25,1	16,4	10,6		7,2	3,8	
	D.H.	72,0	132,9	69,5	55,4	44,9	38,1	30,1	28,0	19,1	12,3		8,9		
2 g	M.F.	58,0	152,4	159,9	119,7	95,4	81,6	63,0	46,1 ¹	37,5	27,5		17,7	14,0	
	W.L.	60,0	115,0	151,1	125,0	92,7	74,6 ²	-	49,7	28,9 ³	22,1		15,1	11,2	
	A.W.	68,0	137,3	151,9	120,1	78,7 ⁵	68,4	55,3	43,7	32,2	21,6		15,9	11,2	
3 g	O.B.	78,0	136,6	213,2	182,3	148,5	122,5	88,4 ²	84,2	58,7	39,9 ⁷		32,1	19,8	
	Cd.V.	61,0	112,6	304,8	234,0	199,7	161,6	111,4	95,1	65,6	49,1		33,0	25,3	
	S.R.	74,0	131,9	237,6	179,6	146,6	110,8	86,9	74,6	55,0	34,8		25,6	20,9	

Legende: Gefundene Carbenicillin-Konzentrationen nach intravenöser Injektion von 1, 2 und 3 g Carbenicillin. Zusätzlich ist das entsprechende Körpergewicht und Glomerulusfiltrat angegeben.

veränderte Abnahmezeiten: 1 = 94

2 = 61

3 = 125

4 = 155

5 = 46

6 = 80

7 = 162

Tabelle 11

Carbenicillin-Konzentrationen nach intravenöser Injektion von 5, 10 und 20 g Carbenicillin

Dosis	Versuchs- person	Körper- gewicht (kg)	Glomerulus- filtrat (ml/min)	Carbenicillin-Konzentration in $\mu\text{g/ml}$ (Minuten nach intravenöser Injektion)												
				30	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720
5 g	D.H.	72,0	132,9	234,7	124,6	78,1	42,6	26,0	18,7	9,4	3,7	1,6	-	-	-	-
	H.C.	54,5	114,3	352,6	214,9	125,9	68,0	40,4	29,7	15,8	8,3	4,7	1,6	-	-	-
	C.B.	53,0	125,8	422,6	224,7	93,9	45,6	26,6	15,5	6,2	2,2	1,0	-	-	-	-
	A.W.	68,0	131,5	403,5	248,5	106,0	56,4	30,4	17,9	9,4	3,6	1,1	-	-	-	-
	S.H.	78,0	122,9	283,9	165,2	75,9	42,4	25,0	12,5	6,1	1,8	-	-	-	-	-
10 g	M.W.	68,0	108,2	588,1	380,3	245,9	149,9	88,8	58,8	37,1	20,4	10,4	4,5	2,1	-	-
	K.H.R.	132,0	117,9	516,7	321,1	185,1	96,6	49,2	25,0	15,0	7,3	2,6	-	-	-	-
	D.H.	72,0	132,9	654,2	426,3	277,7	194,8	91,0	61,5	42,6	24,0	14,7	6,9	3,0	1,0	-
	H.K.	75,0	120,0	571,8	412,7	254,5	169,8	89,7	58,5	38,2	25,5	13,3	8,3	4,8	-	-
	U.J.	60,0	121,5	605,0	472,1	251,1	139,7	70,8	39,4	20,0	9,1	5,4	2,5	-	-	-
20 g	J.T.	84,0	120,4	1150,5	761,1	456,8	309,6	215,0	96,4	60,7	35,8	19,5	8,8	3,9	1,0	-
	D.H.	72,0	132,9	1429,5	984,5	619,7	421,4	313,5	205,1	120,9	78,1	53,8	24,6	14,7	6,9	3,3
	O.B.	78,0	136,6	925,0	663,0	422,3	319,4	219,3	125,4	74,6	48,0	30,3	18,5	10,2	4,4	1,8
	H.B.	76,0	121,9	964,7	652,7	405,4	261,2	178,9	104,6	59,9	31,4	19,3	10,1	4,5	2,5	1,3
	U.H.	100,0	105,2	965,2	670,1	459,9	270,8	163,3	95,0	51,1	25,8	13,7	6,5	4,3	2,1	-

Legende: Gefundene Carbenicillin-Konzentrationen nach intravenöser Injektion von 5, 10 und 20 g Carbenicillin. Zusätzlich ist das entsprechende Körpergewicht und Glomerulusfiltrat angegeben.

Tabell 12

Berechnung der Konzentrationen und HWZ mit Hilfe eines Computerprogramms

Patient: J. Sch.

Konzentration	HH gemessen	HH errechnet
100,00	29,2	29,2
50,00	26,5	26,5
25,00	23,9	23,8
12,50	21,3	21,1
6,25	18,3	18,4

Regressionsgerade

Regressionskoeffizient	b =	.111	±	.003
Absolutglied	a =	-1,266	±	.087
Korrelationskoeffizient	r =	.999		
Mittlerer Fehler des Schätzwertes	=	.015		
Chiquadrat-Wert	=	.002		

Zeit	Hemmhof	Konzentration berechnet aus Hemmhof		KMAX	Konz. berechnet aus Zeit
		KMIN	mittlerer Wert		
30	27,1	55,7	58,0	60,5	55,8
45	25,8	39,8	41,5	43,3	42,5
60	24,7	30,0	31,3	32,6	32,4
75	23,9	24,4	25,5	26,5	24,7
90	22,6	17,5	18,2	19,0	18,8
120	20,7	10,7	11,2	11,6	10,9

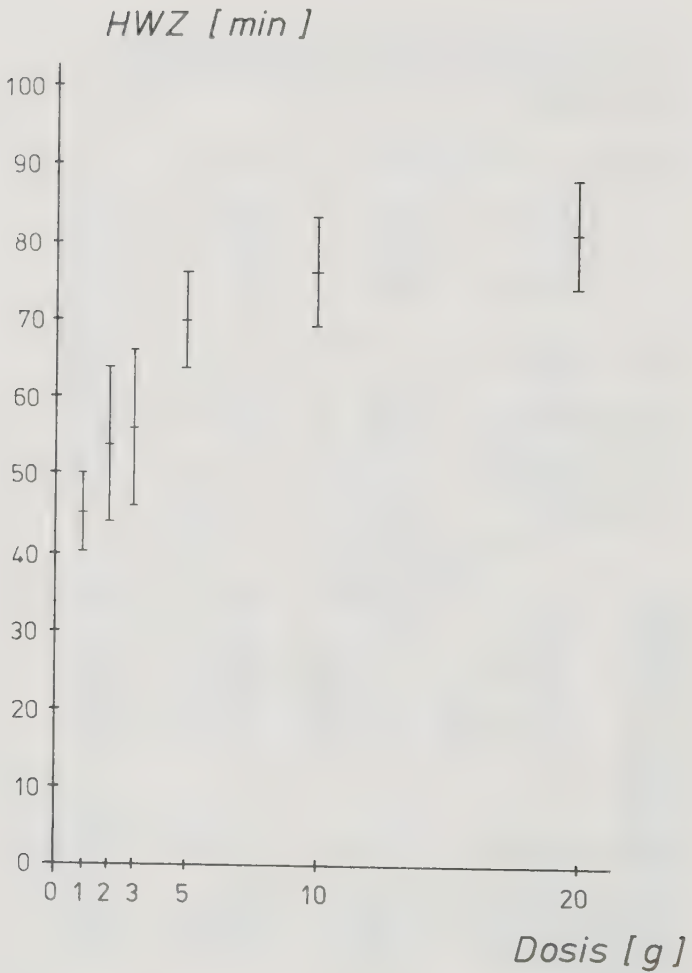
Regressionsgerade

Regressionskoeffizient	b =	-.007	±	.000
Absolutglied	a =	1,982	±	.034
Korrelationskoeffizient	r =	-.998		
Mittlerer Fehler des Schätzwertes	=	.016		
Chiquadrat-Wert	=	.199		

Konzentration zum Zeitpunkt Null	=	96,1	im Intervall	(88,7, 104,1)
Halbwertszeit	=	38,3	im Intervall	(26,2, 40,6)

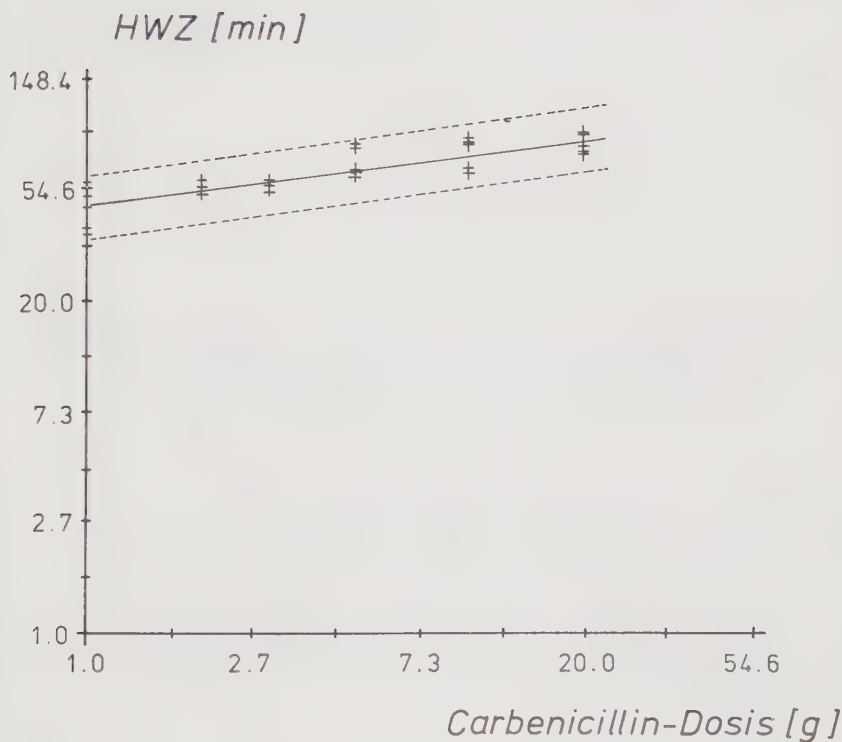
Legende: Beispiel für die Berechnung der Konzentrationen und der HWZ über ein Computerprogramm nach Eingabe der Bestimmungszeiten mit den entsprechenden Hemmhofgrößen.

Abbildung 8



Legende: Darstellung des Mittelwertes mit Standardabweichung des Mittelwertes der HWZ, die nach intravenöser Injektion unterschiedlicher Mengen Carbenicillin ermittelt wurde, gegen die applizierte Dosis.

Abbildung 9



Legende: Darstellung der Regressionsgeraden für die Beziehung zwischen Carbenicillin-Dosis, die intravenös injiziert wurde, und HWZ. Die gestrichelten Linien geben den 95 % Vertrauensbereich der Geraden an.

(5) $y = 46,810 \times 0,23$
 $r = 0,864; P < 0,001$
 $N = 26$ Wertepaare

Tabelle 13

Mittelwerte der HWZ

Dosis (g)	Mittelwert HWZ (min)	Standardabweichung	
		einfache	des Mittelwertes
1	45	11	5
2	54	10	10
3	56	10	10
5	70	13	6
10	76	14	7
20	81	14	7

Legende: Mittelwerte der HWZ mit einfacher Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwertes nach i.v.-Injektion verschiedener Carbenicillin-Mengen.

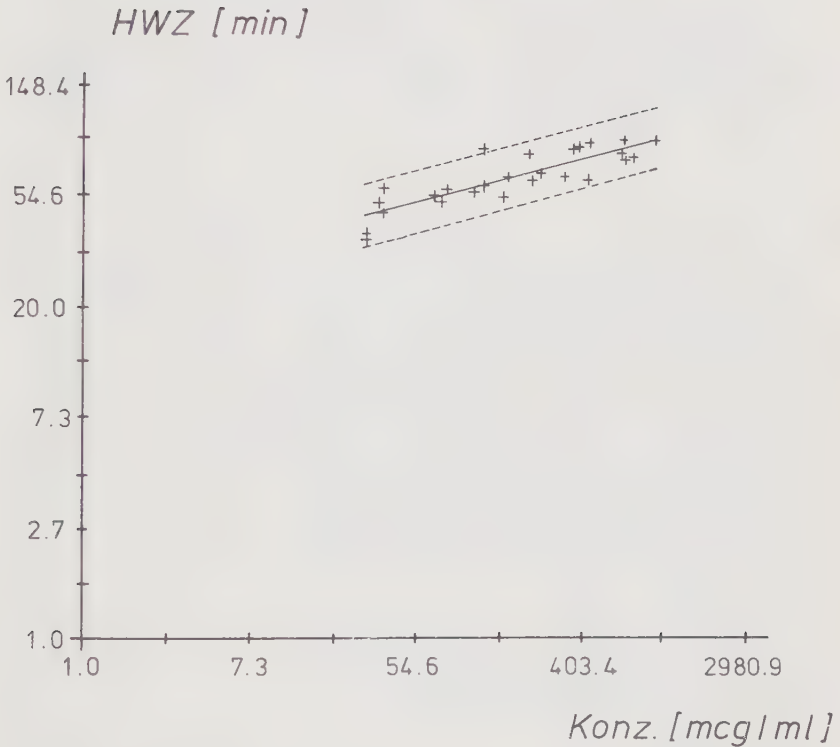
Zusätzlich ist in Abbildung 10 die ermittelte HWZ zur Konzentration, die 60 Minuten nach intravenöser Injektion unterschiedlicher Dosen Carbenicillin im Serum bestimmt wurde, dargestellt. Der 60 Minuten-Wert wurde gewählt, da zu diesem Zeitpunkt sicher eine vollständige Verteilung erfolgt war. Die beste Darstellung ergab sich durch die Potenzfunktion,

$$(6) \quad y = 23.127 \times 0.196^x; r = 0.8619; P < 0.005$$

3. Langfristige Überprüfung des Konzentrations-Verlaufs

Da im Laufe der Untersuchung Zweifel daran auftauchten, daß die Konzentration gleichmäßig abfiel und nicht möglicherweise durch zwei Exponentialfunktionen darstellbar war, wurden zusätzlich Spiegelverläufe bei 5 Personen

Abbildung 10



Legende: Darstellung der Regressionsgeraden für die Beziehung zwischen HWZ und Plasmakonzentration, die 60 Minuten nach intravenöser Injektion unterschiedlicher Dosen Carbenicillin bestimmt wurde. Die gestrichelten Linien geben den 95 % Vertrauensbereich der Geraden an

$$\begin{aligned} (6) \quad y &= 23,127 x^{0,196} \\ r &= 0,9619; P < 0,005 \\ N &= 26 \text{ Wertepaare} \end{aligned}$$

mit eingeschränkter Nierenfunktion bis zur unteren Nachweisgrenze verfolgt.

Die ermittelten Konzentrationen sind in Tabelle 14 angegeben, zusätzlich sind in Tabelle 15 die Exponentialfunktionen angegeben, die die beste Darstellung ergaben. Als Beispiel ist in Abbildung 11 der Kurvenverlauf bei einem Patienten dargestellt.

4. Zur Frage der Dosisabhängigkeit des Verteilungsvolumens

Die Abbildung 12 zeigt die Abhängigkeit der Dosis, bezogen auf 100 kg Körpergewicht, zur Konzentration, die 60 Minuten nach intravenöser Injektion unterschiedlicher Dosen von Carbenicillin bestimmt wurde. Die Werte sind in Tabelle 16 aufgeführt. Der 60-Minuten-Wert wurde gewählt, da zu diesem Zeitpunkt die Verteilung sicher vollständig erfolgt war. Der Bezug auf ein Körpergewicht von 100 kg wurde willkürlich gewählt. Es ergab sich eine lineare Funktion nach

$$(7) \quad y = 30,380 \times \pm 13.732 \quad (r = 0.974; P < 0.001)$$

die nahezu durch den Nullpunkt lief.

V. Anmerkung (Nebenwirkungen)

Insgesamt wurden Spiegelbestimmungen bei 56 Patienten durchgeführt. Die angewandten Dosen lagen zwischen 2 und 30 g bei vierstündiger Dauerinfusion, bzw. zwischen 1 und 20 g bei intravenöser Injektion. Dabei wurden

Tabelle 14

Carbenicillin-Konzentration

Patient	R.B.	W.L.	E.Sch.	K.Sch.	D.E.
Körpergewicht (kg)	51	73,5			
Glomerulusfiltrat (ml/min)	10.28	2,54	13.0	11.2	25.1

Zeit (min)	Konzentration (mcg/ml)				
60	369.6	373.3	176.8	-	-
90	354.0	328.0	-	136.4	-
120	324.7	307.5	163.3	-	201.3
150	317.8	297.7	-	-	-
180	291.4	282.1	-	-	-
210	273.2	270.2	-	-	-
240	261.2	253.3	-	118.5	184.3
360	205.4	206.4	135.8	-	173.8
480	148.0	179.4	132.2	97.3	150.1
540	120.2	161.1	-	-	-
570	112.3	157.6	-	-	-
600	102.6	152.6	125.4	-	141.6
660	-	-	-	84.5	-
1380	-	43.2	81.9	-	73.1
1410	18.0	38.8	-	48.5	-
1440	17.0	35.6	79.8	-	71.0
1470	13.3	-	-	-	-
1980	-	16.5	56.6	-	45.7
2010	-	15.1	-	-	-
2040	-	13.1	53.7	31.3	47.1
2100	-	-	-	27.6	-
2820	-	-	-	15.7	-
2850	-	3.9	32.5	-	-
2880	-	3.4	-	16.6	23.3
2910	-	3.3	-	-	-
3420	-	-	24.9	-	-
3480	-	-	23.7	-	14.2
3520	-	-	-	10.0	-
3540	-	-	-	10.3	-
4290	-	-	-	6.0	-
4320	-	-	14.7	5.9	6.4

Legende: Gefundene Carbenicillin-Konzentrationen nach intravenöser Injektion von 5 g Carbenicillin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Zusätzlich ist das entsprechende Körpergewicht und Glomerulusfiltrat angegeben.

Tabelle 15

Exponentialfunktion der langfristig überprüften
Konzentrations-Verläufe

Pat. D.E.

$$y = 226,938 \cdot \text{Exp. } (-0.00080 \cdot x)$$

$$r = -0.999; P < 0.001$$

N = 13 Wertpaare

Pat. E. Sch.

$$y = 176.412 \cdot \text{Exp. } (-0.00057 \cdot x)$$

$$r = -0.999; P < 0.001$$

N = 13 Wertpaare

Pat. R.B.

$$y = 437.550 \cdot \text{Exp. } (-0.00230 \cdot x)$$

$$r = -0.998; P < 0.001$$

N = 15 Wertpaare

Pat. W.L.

$$y = 386.075 \cdot \text{Exp. } (-0.00162 \cdot x)$$

$$r = -0.999; P < 0.001$$

N = 21 Wertpaare

Pat. K. Sch.

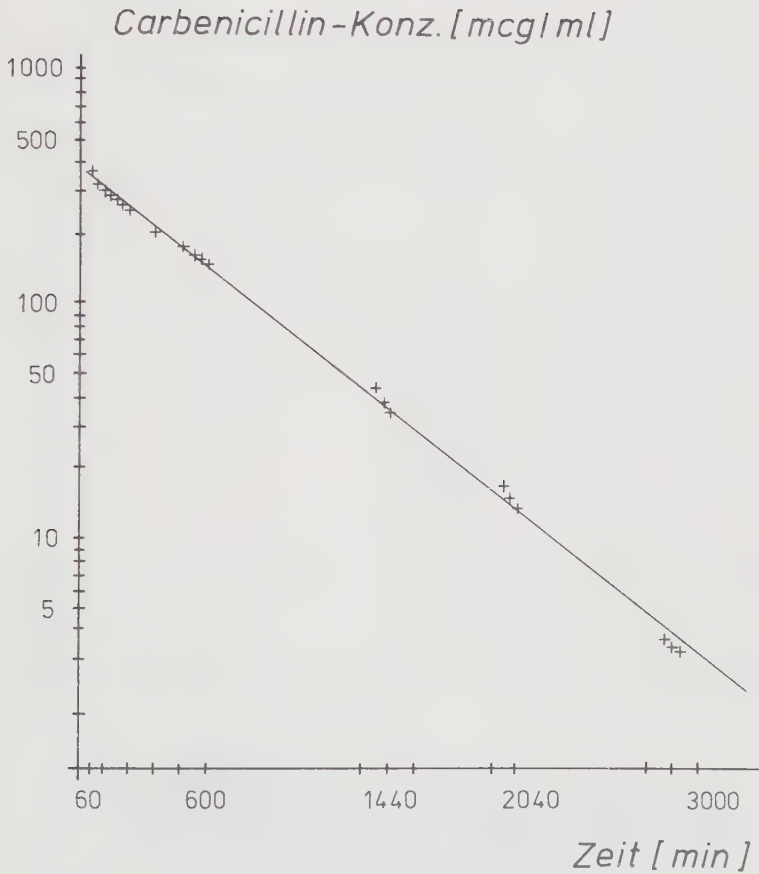
$$y = 139.039 \cdot \text{Exp. } (-0.00074 \cdot x)$$

$$r = -0.999; P < 0.001$$

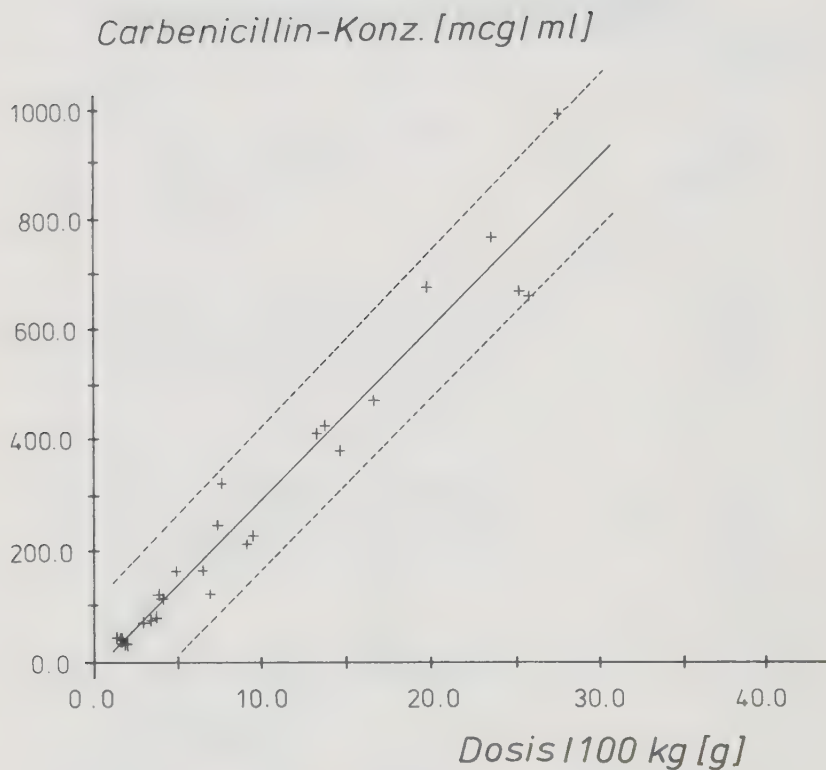
N = 13 Wertpaare

Legende: Exponentialfunktionen zu den in Tabelle 14
angegebenen Werten.

Abbildung 11



Legende: Darstellung des Konzentrationsverlaufs nach intravenöser Injektion von 5 g Carbenicillin bei einem Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Patient W.L.; Gewicht= 73,5 kg; Inulinclearance: 2,54 ml/min).



Legende: Darstellung der Regressionsgeraden für die Beziehung zwischen Dosis, bezogen auf 100 kg Körpergewicht, und der Plasmakonzentration, die 60 Minuten nach intravenöser Injektion des Carbenicillins bestimmt wurde. Die gestrichelten Linien geben den 95 % Vertrauensbereich der Geraden an.

$$(7) \quad y = 30,380 x \pm 13,732$$

$$r = 0,974; P < 0,001$$

N = 26 Wertepaare

Tabelle 16

Dosis/100 kg KG	Konz. 60
1.67	31.3
1.54	36.2
1.28	35.7
1.39	38.1
1.60	31.5
3.45	81.6
3.33	74.6
2.94	68.4
3.85	122.5
4.92	161.6
4.06	110.8
6.95	124.6
9.17	214.9
9.43	224.7
7.35	248.5
6.42	165.2
14.71	380.3
7.58	321.1
13.88	426.3
13.33	412.7
16.67	472.1
23.82	761.1
27.78	984.5
25.65	663.0
26.32	652.7
20.00	670.2

Legende: Angegeben ist die i.v.-injizierte Dosis, bezogen auf 100 kg Körpergewicht und die Carbenicillin-Konzentration, die 60 Minuten nach der Injektion der Substanz im Serum bestimmt wurde.

Spiegel bis zu 1.500 mcg/ml erreicht.

Da bei hochdosierter Penicillintherapie die Gefahr besteht, daß Krampfanfälle auftreten, und da die effektiven Carbenicillinspiegel, bei denen mit toxischer Wirkung gerechnet werden muß, von Höffler (33) bei etwa 900 mcg/ml vermutet werden, erscheint die Frage nach aufgetretenen Nebenwirkungen bei diesem Patientenkollektiv berechtigt.

Bei Dauerinfusion mit Carbenicillin über 4 Stunden mußte der Versuch in einem Fall abgebrochen werden. Es trat bei einer jungen Patientin relativ rasch Übelkeit und Schwindel auf, zusätzlich kam es nach zwei Stunden zu heftigem Erbrechen, so daß die Infusion sofort beendet wurde. Der Carbenicillinspiegel lag zu dieser Zeit bei 1.250 mcg/ml.

Andere Nebenwirkungen wurden in dieser Versuchsgruppe nicht beobachtet.

Bei den intravenösen Injektionen gaben etwa ein Drittel der Personen, die 5 g und mehr Carbenicillin erhalten hatten, einen schlechten Geschmack an. Bei Injektion von 20 g Carbenicillin trat bei einem Patienten Schwindelgefühl auf (Pat. U.H.).

Außerdem kam es in zwei Fällen zu einer Thrombophelbitis der Armvene, in die das Carbenicillin injiziert wurde (Pat. D.H. nach 10 g und Pat. H.B. bei 20 g Carbenicillin). Als auslösendes Moment kann hier neben einer zu konzentrierten Lösung eine zu schnelle Injektion und eine möglicherweise schlechte Injektionstechnik angesprochen werden.

Insgesamt erwies sich das Carbenicillin auch bei extremer Dosierung als gut verträglich.

V. Diskussion der Ergebnisse

1. Infusionsversuche

Um die Spiegelschätzungen nach der von Dost (21) angegebenen Formel zur Dauerinfusion mit den in vivo erzielten Werten besser vergleichen zu können, wurden die Spiegelverläufe in Abbildung 3 gegenüber gestellt. Dabei zeigte sich, daß eine regelhafte Abweichung der ermittelten Konzentrationen nach oben vorlag. Es ist also festzustellen, daß mit der Formel (Gleichung (1)) nach Dost (21) und der Verwendung der bei einer Dosis von 1 g ermittelten Halbwertzeit zwar größenordnungsmäßig richtige Voraussagen möglich waren, daß diese Schätzungen aber bei extrem hoher Dosierung systematisch zu niedrig lagen.

Eine erste Erklärung fand diese Beobachtung darin, daß die durchschnittliche Halbwertzeiten, festgestellt aus dem Konzentrationsabfall nach Abbruch der Dauerinfusion von 30 g Carbenicillin mit 85 Minuten wesentlich höher lagen als die in Vorversuchen (Höffler (persönliche Mitteilung)) ermittelten Werte nach intravenöser Injektion von 1 g ($x = 43,29$, $s = 8,15$ Minuten). Da jedoch bei diesen Untersuchungen nach Abbruch der Dauerinfusion der Konzentrationsabfall nur bis 60 Minuten verfolgt worden war, und zur Halbwertzeitermittlung jeweils nur 5 Wertepaare zur Verfügung standen, konnte aus diesen Halbwertzeitbestimmungen nur eine annähernde Aussage getroffen werden. Es zeigte sich aber statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben: $P < 0,01$), daß die Halbwertzeit bei 30 g gegenüber derjenigen, die nach intravenöser Injektion von 1 g ermittelt worden war, verlängert war.

Wurden die so ermittelten Halbwertzeiten zur zugeführten Menge in Beziehung gesetzt (Abbildung 4), so zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit. Diese wurde am besten durch eine Potenzfunktion (siehe Gliederung (2)) dargestellt. Die Abhängigkeit der Halbwertzeit von der Clearance blieb jedoch auch bei hohen Dosen und daher verlängerter Halbwertzeit deutlich (Abbildung 5). Wurde diese Beziehung dahingehend eingeengt, daß sie nur für eine bestimmte Dosis aufgestellt wurde, so ergab sich eine deutlich engere Korrelation (Abbildung 6).

Nach den vorstehenden Ausführungen sind also bei Spiegel-schätzungen neben den bekannten Faktoren wie Dosis, Körpergewicht und Dosisintervall zwei weitere Faktoren **g e t r e n n t** zu berücksichtigen, nämlich die Halbwertzeit in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und die Halbwertzeit-Verlängerung, die in Abhängigkeit von der Dosis eintritt.

Unter klinischen Gesichtspunkten ist es nicht entscheidend, daß die Spiegelvoraussage auf etwa ± 100 mcg genau gemacht wird. Es erschien daher der Versuch lohnenswert, mittels eines Korrekturfaktors eine den praktischen Anforderungen genügende Voraussage zu machen (Abbildung 7). Dieser Versuch muß als gelungen bezeichnet werden. Leider kann der Korrekturfaktor aber nur bei einer bestimmten Dosis (nämlich 30 g) und bei einer bestimmten Infusionsdauer (nämlich 4 Stunden) verwendet werden. Außerhalb dieser Grenzen hat er keine Gültigkeit. Sollte dieser Weg einer Verbesserung der Spiegelvoraussage weiter beschritten werden, müßten für die verschiedensten Dosen und Infusionszeiten Korrekturfaktoren jeweils empirisch ermittelt werden. Hierbei dürfte sich ein kaum tragbarer experimenteller Aufwand ergeben, so daß es unser Ziel blieb,

nach allgemeineren Möglichkeiten der Korrektur zu suchen.

2. Spiegelverlauf bei intravenöser Injektion von unterschiedlichen Carbenicillin-Dosen

Da aus den oben angeführten Gründen die Halbwertszeit-Bestimmungen nach Abbruch der Dauerinfusion unseren Vorstellungen nicht genügten, war in einer 2. Versuchsreihe die Abhängigkeit der Halbwertszeit von der Dosis nach einmaliger intravenöser Injektion untersucht worden. Auch hier zeigte sich eine Abhängigkeit in Form einer Potenzfunktion (siehe Abbildung 8 und 9 und Gleichung (5)). Somit ließ sich also auch bei exakterer Methodik die bereits im ersten Abschnitt postulierte Dosisabhängigkeit der Halbwertszeit nachweisen.

Um dem Mechanismus, der diesem Prinzip zugrunde liegt, näher zu kommen, bestimmten wir die Halbwertszeit in Abhängigkeit von der Konzentration. Auch diese Beziehung ließ sich am besten durch eine Potenzfunktion darstellen (siehe Abbildung 10 und Gleichung (6)). Es muß der nächste Schritt darin bestehen, die Spiegelvoraussagen durch die Einführung dieser Beziehung (Dosis/Halbwertszeit und Konzentration/Halbwertszeit) zu verbessern.

3. Langfristige Überprüfung des Konzentrationsverlaufs

Die Feststellung der Abhängigkeit der Halbwertszeit von der Konzentration legt den Gedanken nahe, daß im Rahmen eines langfristigen Spiegelverlaufs eine Abweichung vom exponentiellen Abfall erfolgt. So wäre es theoretisch

leicht vorstellbar, daß der Carbenicillinspiegel nach hohen Dosen anfangs langsam abfällt, da die ausscheidenden Mechanismen, wie z.B. die tubuläre Transportkapazität, überschritten oder erschöpft sind, daß es aber danach dann zu einem rascheren Abfall der Spiegel kommt. Man könnte also eine gebogene oder in irgendeiner Weise "geknickte" Kurve erwarten. Diese theoretische Überlegung konnte in der Praxis nicht nachgewiesen werden (siehe Tabelle 14 und Abbildung 11). Einschränkend muß hinzugefügt werden, daß der biologischen Bestimmungsmethode des Carbenicillins ein gewisser Fehler anhaftet, so daß betont werden muß, daß eine Abweichung von der Exponentialfunktion mit unserer Methodik nicht nachweisbar ist. Sollte jedoch eine Abweichung von der Exponentialfunktion vorliegen, so müßte sie sich in Bereichen bewegen, die für unsere praktischen klinischen Aspekte irrelevant sind.

Die Beobachtung, daß auch bei langfristigem Spiegelverlauf keine Abweichung von der Exponentialfunktion beobachtet werden kann, fügt sich nun klar in die Beobachtung der Abhängigkeit der Halbwertszeit von der Dosis. Die Abhängigkeit der Halbwertszeit von der Konzentration steht hierzu in einem gewissen Widerspruch, dessen Klärung weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben muß.

4. Zur Frage der Dosisabhängigkeit des Verteilungsvolumens

Der aufgezeigte Befund der veränderten Pharmakokinetik bei hohen Dosen könnte leicht seine Erklärung darin finden, daß das Carbenicillin z. B. bei einer Dosis von 30 g in andere Körperräume eindringt, als es bei der Gabe von 1 g der Fall ist. Hierfür ließ sich jedoch kein Anhaltspunkt gewinnen (siehe Abbildung 12 und Gleichung (7)),

so daß andere Vorgänge zu der Klärung der beschriebenen Beobachtung herangezogen werden müssen.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, daß der Befund der offenbaren Abhängigkeit der Halbwertzeit von der Dosis bei zufünftigen Spiegelschätzungen ebenso Berücksichtigung finden muß wie bei Abhängigkeit der Halbwertzeit von der Nierenfunktion. Auf welchem Wege die Abhängigkeit der Halbwertzeit von der Dosis zustande kommt, ist aufgrund unserer Untersuchungen nicht eindeutig zu klären. Die naheliegende Annahme, daß das Phänomen darauf beruhe, daß das tubuläre Transportmaximum für Carbenicillin überschritten sei, fand in dem Befund unveränderter Linearität bei langgehender Beobachtung keine Stütze. Weitere Untersuchungen müssen sich mit zwei Fragen beschäftigen:

1. wie die Abhängigkeit der Halbwertzeit von der Dosis bei klinisch und toxikologisch dringend notwendigen Spiegelschätzungen zu berücksichtigen ist und
2. durch welche Mechanismen diese Beobachtung erklärt werden kann.

Zusammenfassung

Nach den von Dost (21) angegebenen mathematischen Vorstellungen wurden Spiegelschätzungen für Dauerinfusionen von 30 g Carbenicillin über einen Zeitintervall von 4 Stunden vorgenommen. Die Brauchbarkeit dieser Schätzungen wurde durch Vergleich mit in vivo bestimmten Werten überprüft. Dabei konnte gezeigt werden, daß bei den ermittelten Konzentrationen eine regelhafte Abweichung nach oben vorlag. Eine Erklärung fand diese Beobachtung darin, daß die aus dem Konzentrationsabfall nach Beendigung der Dauerinfusion bestimmten Halbwertzeiten wesentlich verlängert waren gegenüber derjenigen, die von Höffler (persönliche Mitteilung) in Vorversuchen nach intravenöser Injektion von 1 g der Substanz bestimmt und die für die Spiegelschätzungen benutzt worden war.

Wurden die nach der Dauerinfusion ermittelten Halbwertzeiten zur zugeführten Menge in Beziehung gesetzt, so ergab sich eine klare Abhängigkeit. Auch die Beziehung der Halbwertzeiten zur Clearance blieb bei hohen Dosen und daher verlängerter Halbwertzeit deutlich.

Die vermutete Abhängigkeit der Halbwertzeit von der Dosis ließ sich in einer zweiten Versuchsreihe nachweisen, wobei diese am besten durch eine Potenzfunktion dargestellt wurde. Ebenso ergab sich die beste Darstellung durch eine Potenzfunktion, wenn die Halbwertzeit in Abhängigkeit zur Konzentration aufgeführt wurde.

Auf welchem Wege die Abhängigkeit der Halbwertzeit von der Dosis zustande kommt, ist aufgrund unserer Untersuchungen nicht eindeutig zu klären. Die naheliegende Annahme, daß das Phänomen auf der Überschreitung des tubuläre Trans-

portmaximums für Carbenicillin beruhe, fand in dem Befund unveränderter Linearität auch bei langfristigem Spiegelverlauf keine Stütze. Weiterhin wäre zur Klärung des Mechanismus eine Veränderung des Verteilungsvolumens mit steigender Dosis denkbar, aber auch diese Vermutung konnte widerlegt werden.

Abschließend ist festzustellen, daß bei Spiegelschätzungen neben den bekannten Faktoren wie Dosis, Körpergewicht und Dosisintervall zwei weitere Faktoren getrennt zu berücksichtigen sind, nämlich die Halbwertszeit in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und die Halbwertszeit-Verlängerung, die in Abhängigkeit von der Dosis auftritt.

Literaturverzeichnis

1. Acred, P., D. M. Brown, E. T. Knudsen, G. N. Rolison, R. Sutherland: New semi-synthetic penicillin active against *Pseudomonas Pyocyanea*. *Nature* 215 (1967) 25-30
2. Bauer, K., R. Hiltmann, J. Schmid, E. Auhagen: Neue kristallisierte Penicillinsalze und ihre Prüfung auf Depotwirkung am Kaninchen. *Medizin und Chemie, Band V* 1956
3. Bayer-Farbenfabriken: Microcillin. Werbeprospekt, Leverkusen 1972
4. Bell, S. M., D. D. Smith: Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to Carbenicillin. *Lancet* I (1969) 753-754
5. Biro, L., T. Perenyi, M. Arr, E. Ivan: Bakteriologische und pharmakokinetische Untersuchungen mit Carbenicillin. *Int. J. clin. Pharmacol.* 3 4 (1970) 330-333
6. Biro, L., E. Ivan, M. Arr, T. Perenyi: Pharmakokinetik und klinische Therapie mit Carbenicillin. *Int. J. clin. Pharmacol.* 3 4 (1970) 334-337
7. Black, W. A., R. W. A. Girdwood: Carbenicillin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Brit. med. J.* IV (1969) 234

8. Blasius, Ch., H.-P. Menz, J. Sander: Bakteriologische Untersuchungen mit Carbenicillin. Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 2501-2504
9. Bloom, S. R.: Combined carbenicillin and gentamycin for prophylaxis of post-operative infection following major abdominal surgery. Postgrad. med. J. 45 (1969) 761-766
10. Bodey, G. P., L. M. Terrell: In vitro activity of carbenicillin against gram-negative bacilli. J. Bacteriol. 95 (1968) 1587-1590
11. Bodey, G. P., V. Rodriguez, D. Stewart: Clinical pharmacological studies of carbenicillin. Amer. J. med. Sci. 257 (1969) 185-190
12. Bodey, G. P., V. Rodriguez, J. K. Luce: Carbenicillin therapy of gram-negative bacilli infections. Amer. J. med. Sci. 257 (1969) 408-414
13. Bonatz, G., A. Sauer-Seidel: Klinische Erfahrungen mit einer Anabactyl-Varidase-Mischung. Hautarzt 22 (1971) 213-215
14. Boxerbaum, B., C. F. Doershuk, S. Pittman, L. W. Matthews: Use of carbenicillin in patients with cystic fibrosis. J. Infect. Dis. 122 Suppl. 3 (1970) 59-61

15. Brumfitt, W., A. Percival, D. A. Leigh: Clinical and laboratory studies with Carbenicillin. *Lancet* I (1967) 1289-1293
16. Burnett, J., R. Sutherland: Procedures for the assay of carbenicillin in body fluids. *Appl. Microbiol.* 19 (1970) 264-267
17. Butler, K., A. R. English, V. A. Ray, A. E. Timreck: Carbenicillin: chemistry and mode of action. *J. Infect. Dis.* 122 Suppl. 3 (1970) 1-8
18. Curreri, P. W., R. B. Lindberg, F. C. Di Vicenti, B. A. Pruitt Jr.: Intravenous administration of carbenicillin for septicemia due to *Pseudomonas aeruginosa* following thermal injury. *J. Infect. Dis.* 122 Suppl. 3 (1970) 40-43
19. Daikos, G. D., P. Kontamichalou, N. Zerefos, A. Caralampidou, E. Papachristou: Carbenicillin, clinico-laboratory experience. *Chemotherapy* 15 (1970) 45-51
20. Deutsche Beecham GMBH: Anabactyl, Werbeprospekt, Biberach an der Riss B 142
21. Dost, F. H.: Grundlagen der Pharmakokinetik, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1968
22. Eastwood, J. B., J. R. Curtis: Carbenicillin administration in patients with severe renal failure. *Brit. med. J.* I (1968) 486-487

23. Eckhardt, R., K. Mai, P. Naumann: Experimentelle Untersuchungen zur Frage eines Kombinationseffektes von Carbenicillin und Antiserum bei *Pseudomonas aeruginosa*. *Arzneim.-Forsch.* 19 (1969) 1241-1244
24. Eickhoff, T. C.: In vitro effects of carbenicillin combined with gentamicin or polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Microbiol.* 18 (1969) 469-473
25. Eickhoff, T. C., M. J. Marks: Carbenicillin in therapy of systemic infections due to *Pseudomonas*. *J. Infect. Dis.* 122 Suppl. 3 (1970) 84-86
26. Fiegel, P., D. Höffler, D. Müller, L. Horbach: Die 51-Cr-EDTA-Totalclearance in der klinischen Routine. In: Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz, hsg. von P. v. Dittrich u. F. Skrabel, Bindernagel, Friedberg/Hessen 1971
27. Gordon, D. H.: Carbenicillin in renal failure. *Lancet* II (1970) 422
28. Gritz, K., P. Naumann: Klinische Erfahrungen bei der Behandlung von *Pyocyaneus*-Infektionen der Harnwege mit Carbenicillin. *Arzneim.-Forsch.* 19 (1969) 1237-1241
29. Gump, D. W.: Elevated SGOT levels after carbenicillin. *New Engl. J. Med.* 282 (1970) 1489-1490

30. Helm, E., W. Stille: Therapie der Pyocyaneus-Meningitis. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 1435-1439
31. Helwig, H.: Antibiotika-Chemotherapeutika, Thieme, Stuttgart 1970
32. Höffler, D., P. Koeppe, H. Hoppe: Carbenicillin-Dosierung bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. Arzneim.-Forsch. 19 (1969) 1233-1237
33. Höffler, D.: Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz. Mainz 1971
34. Höffler, D., P. Koeppe, P. Fiegel: Carbenicillin bei eingeschränkter Nierenfunktion. In: Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz, hsg. von P. v. Dittrich u. F. Skrabel, Bindernagel, Friedberg/Hessen 1971
35. Hoffbrand, B. I., J. D. M. Stewart: Carbenicillin and hypokalaemia. Brit. med. J. IV (1970) 746
36. Hoffman, T. A., W. E. Bullock: Carbenicillin therapy of Pseudomonas and other gram-negative bacillary infections. Ann. Intern. Med. 73 (1970) 165-171
37. Hoffman, T. A., R. Cestero, W. E. Bullock: Pharmacodynamics of carbenicillin in hepatic and renal failure. Ann. Intern. Med. 73 (1970) 173-178

38. Isenberg, H. D., M. Siegel: In vitro action of Carbenicillin against bacteria isolated from clinical material. Appl. Microbiol. 18 (1969) 387-392
39. Iván, E., J. Földi, M. Arr, I. Molnar, L. Biro: Klinisch-pharmakologische Untersuchung des neuen halbsynthetischen Penicillinpräparates, des Carbenicillins an urologischen Kranken. Z. Urol. 4 (1970) 241-246
40. Jedlickova, Z., M. Ryc: Die Wirkung von Carbenicillin gegen einige Mikroorganismen. Arzneim.-Forsch. 19 (1969) 1513-1517
41. Jones, R. J., E. J. L. Lowbury: Prophylaxis and therapy for pseudomonas aeruginosa infection with carbenicillin and gentamicin. Brit. med. J. III (1967) 79-82
42. Jordan, M. C., H. C. Standiford, W. M. M. Kirby: Carbenicillin in treatment of severe infections due to pseudomonas. J. Infect. Dis. 122 Suppl. 3 (1970) 96-103
43. Kass, E. H.: Carbenicillin: how usefull. J. Infect. Dis. 122 Suppl. 3 (1970) 115-116
44. Kavanagh, F.: Analytical microbiology. New York, Academic Press 1963

45. Kierfeld, G., E. Kierfeld: Die hochdosierte Carbenicillin-Behandlung urologischer Infekte. Med. Welt 21 (1970) 1820-1824
46. Klainer, A. S., R. L. Perkins: Normale und anormale Morphologie von Mikroorganismen; Scanning-beam Elektronenmikroskop-Untersuchung. J. Amer. Med. Ass. 215 (1971) 1655-1657
47. Klein, P.: Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957
48. Knirsch, A. K., E. J. Gralla: Abnormal serum transaminase levels after parenteral ampicillin and carbenicillin administration. New Engl. J. Med. 282 (1970) 1081-1082
49. Knudsen, E. T., G. N. Rolison, R. Sutherland: Carbenicillin: a new semisynthetic penicillin active against pseudomonas pyocyanea. Brit. med. J. III (1967) 75-78
50. Koeppe, P., D. Höffler: Die Verwendung eines Digitalrechners zur Entwicklung von Dosierungsempfehlungen für eine Therapie mit Antibiotika. Arzneim.-Forsch. 21 (1972) 283-329
51. Koeppe, P., D. Höffler: Beiträge der elektronischen Datenverarbeitung zur Therapie mit Antibiotika. Dtsch. med. Journal 23 (1972) 319-326

52. Labowitz, R., W. J. Holloway: Carbenicillin in the treatment of severe infection. Curr. Ther. Res. 11 (1969) 143-149
53. Legler, F.: Resistenzwandel und Resistenzlage bei wichtigen pathogenen Bakterienarten (unter der Berücksichtigung der Stellung von Carbenicillin). Med. Klin. 65 (1970) 1037-1039
54. Legler, F.: Der Wandel im Antibiotogramm einiger häufig vorkommender pathogener Bakterienarten und die daraus folgende Bedeutung des Carbenicillins. Arch. Hyg. 154 (1970) 28-36
55. Lickfeld, K. G., H. Neussel: Pseudomonas aeruginosa-Feinstrukturen unter Antibiotika-Einwirkung. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 212 (1970) 247-255
56. Lindberg, R. B., P. W. Curreri, B. A. Jr. Pruitt: Microbiology of burns treated with carbenicillin: experimental and clinical observations. J. Infect. Dis. 122 Suppl. 3 (1970) 34-39
57. Liwski, R.: Treatment with carbenicillin (Pyopen) of severe general infections and pyelonephritis due to Pseudomonas aeruginosa and Proteus. Pol. Arch. Med. Wewn. 43 (1969) 1311-1319
58. Liwski, R., G. Gietko: Carbenicillin (Pyopen) in treatment of severe systemic infections and pyelonephritis due to Pseudomonas aeruginosa and Proteus. Pol. Med. J. 9 (1970) 611-620

59. Lowbury, E. J. L., A. Kidson, H. A. Lilly, G. A. J. Ayliffe, R. J. Jones: Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics: emergence of strains highly resistant to carbenicillin. *Lancet* II (1969) 448-452
60. Lurie, A., M. Ogilvie, R. Townsend, C. Gold, A. M. Meyers, B. Goldberg: Carbenicillin-induced coagulopathy. *Lancet* I (1970) 1114-1115
61. Lyons, R. W., G. F. Thornton, V. T. Andriole: Carbenicillin: clinical and laboratory studies. *J. Infect. Dis.* 122 Suppl. 3 (1970) 104-113
62. Marget, W., F. D. Daschner: Karbenizillin: ein neues Antibiotikum aus der Penizillinreihe. *Paediat. Prax.* 2 (1969) 54-58
63. Marks, M. I., T. C. Eickhoff: Carbenicillin: a clinical and laboratory evaluation. *Ann. Intern. Med.* 73 (1970) 179-187
64. Mc Clure, P. D., J. G. Casserly, C. Monsier, D. Crozier: Carbenicillin-induced bleeding disorder. *Lancet* II (1970) 1307-1308
65. Meyers, B. R., J. Sabbaj, L. Weinstein: Bacteriological, pharmacological and clinical studies of carbenicillin. *Arch. Intern. Med.* 125 (1970) 282-286
66. Müller, J.: Erfahrungen über die Wirksamkeit von Carbenicillin gegen gramnegative Stäbchenbakterien und grampositive Kokken im Agardiffusionstest. *Med. Welt* 21 (1970) 147-148

67. Naumann, P., R. Hubmann: Zur antibakteriellen Therapie urologischer Infektionen. Urologe 7 (1968) 16-23
68. Naumann, P., J. Kempf: Carbenicillin: Experimentelle Studien zur antibakteriellen Aktivität und klinischen Pharmakologie. Arzneim.-Forsch. 19 (1969) 1222-1233
69. Nelson, J. D.: Carbenicillin therapy of infections due to pseudomonas in children. J. Infect. Dis. 122 Suppl. 3 (1970) 48-58
70. Neu, H. C., H. Swarz: Resistance of Escherichia coli and Salmonella typhimurium to Carbenicillin. J. gen. Microbiol. 58 (1969) 301-305
71. Neu, H. C., H. Swarz: Carbenicillin: Clinical and laboratory experience with a parenterally administered penicillin for treatment of Pseudomonas infections. Ann. Intern. Med. 71 (1969) 903-911
72. Neussel, H.: Kombinationswirkung von Carbenicillin und Gentamycin auf Bacterium pyocyaneum. Int. J. clin. Pharmacol. 2 3 (1969) 273-276
73. Neussel, H.: Sensibilitätsprüfung von Carbenicillin unter Routinebedingungen. Ärztl. Lab. 17 (1970) 9-16
74. Nunnery, A. W., W. D. Hamilton, H. D. Jr. Riley: Carbenicillin: in vivo synergism and combined therapy. J. Infect. Dis. 122 Suppl. 3 (1970) 78-83

75. Oberzill, W.: Mikrobiologische Analytik. Carl, Nürnberg 1967
76. Olbing, H., H. Neussel, T. Senge, K. Hagel, G. Linzemeier: Zur Problematik der Behandlung von Pseudomonas-Infektionen der Harnwege. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 183-189
77. Palitsch, D.: Carbenicillin in der Kinderheilkunde. Mschr. Kinderheilkd. 117 (1969) 535-539
78. Palitsch, D., H. Schriefer: Klinische Erfahrungen mit Carbenicillin. Mschr. Kinderheilkd. 118 (1970) 49-52
79. Phair, J. P., C. Watanakunakorn, T. Bannister: In vitro susceptibility of Pseudomonas aeruginosa to carbenicillin and the combination of carbenicillin and gentamycin. Appl. Microbiol. 18 (1969) 303-306
80. Phair, J. P., J. S. Tan, C. Watanakunakorn, L. Schwab, L. W. Sanders: Carbenicillin treatment fo Pseudomonas pulmonary infection. Amer. J. Dis. Child. 120 (1970) 22-25
81. Prat, V., L. Konickova, W. Ritzerfeld, H. Losse: Carbenicillin und Gentamycin bei der experimentellen Pseudomonas-Zystitis. Int. J. clin. Pharmacol. 2 3 (1969) 213-216

82. Prat, V., L. Konickova, W. Ritzerfeld, H. Losse:
Carbenicillin bei der experimentellen E. coli-
und Pseudomonas-Harnwegsinfektion. Int. J. clin.
Pharmacol. 3 3 (1970) 220-222
83. Richardson, A. E., K. W. James, C. R. Spittle,
O. P. W. Robinson: Experiences with carbenicillin
in the treatment of septicemia and meningitis.
Postgrad. Med. J. 44 (1968) 844-847
84. Ritzerfeld, W., V. Prat, L. Konickova, H. Losse:
Carbenicillin und Gentamycin bei der experimentellen
Pyelonephritis. Fortschr. Med. 87 (1969) 189-190
85. Rooyen, C. E. van, J. F. Ross, G. W. Bethune, A. C.
Mac Donald: Bacteriological Observations on Car-
benicillin in the Control of Pseudomonas aeruginosa
Infektion in Burns. Canad. med. Ass. J. 97 (1967) 1227-
1229
86. Ross, S., E. N. Kraybill, W. Khan: Treatment of
Proteus meningitis with Carbenicillin: a report of
four cases. J. Infect. Dis. 122 Suppl. 3 (1970)
62-74
87. Schaeper, H.: Carbenicillinwirkung bei Pseudomonas
pyocyaneae. Med. Klin. 64 (1969) 284-287
88. Sharma, K. B., H. N. Madhavan, A. D. Krishnan, C. V.
Vanaja, P. C. Radvindrán: Susceptibility studies of
gram-negative bacilli against carbenicillin. Indian.
J. med. Res. 57 (1969) 1378-1381

89. Simon, C., K. Götz: Die Wirksamkeit von Gentamycin und anderen Antibiotika auf *Pseudomonas pyocyanea*. Med. Klin. 63 (1968) 1693-1695
90. Simon, C., A. Hamacher, V. Malerczyk, H. J. Rohwedder: Zur Blutspiegelkinetik von Carbenicillin. Arzneim.-Forsch. 21 (1971) 78-85
91. Smith, C. B., M. Finland: Carbenicillin: activity in vitro and absorption and excretion in normal young man. Appl. Microbiol. 16 (1968) 1753-1760
92. Smith, C. B., J. N. Wilfert, P. E. Dans, T. A. Kurrus, M. Finland: In vitro activity of carbenicillin and results of treatment of infections due to *Pseudomonas* with carbenicillin singly and in combination with gentamycin. J. Infect. Dis. 122 Suppl. 3 (1970) 14-25
93. Spieckerman, C.: Empfindlichkeit von *Pseudomonas aeruginosa* für Gentamycin und Carbenicillin. Med. Welt 20 (1969) 1973-1976
94. Standiford, H. C., M. C. Jordan, W. M. M. Kirby: Clinical pharmacology of carbenicillin compared with other penicillins. J. Infect. Dis. 122 Suppl. 3 (1970) 9-13
95. Stephenson, J. B. P., B. C. Stratford: Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. Lancet I (1969) 1098-1099

96. Stratford, B. C.: The treatment of infections due to *Pseudomonas aeruginosa* with carbenicillin ('Pyopen'). Med. J. Aust. 55 II (1968) 890-895
97. Stratford, B. C.: Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. Lancet I (1969) 1099
98. Tourkantonis, A., V. Heinze: Carbenicillin bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*. Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 914-915
99. Turck, M., F. Silverblatt, H. Clark, K. Holmes: The role of carbenicillin in treatment of infections of the urinary tract. J. Infect. Dis. 122 Suppl. 3 (1970) 29-33
100. Walter, A. M., L. Heilmeyer: Antibiotika-Fibel, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1970

Herrn Professor Dr. med. D. Höffler, I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, bin ich für Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes sowie für seine Anregungen zu Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr.-Ing. P. Koepe, Strahleninstitut der Freien Universität Berlin, für die Durchführung der Mehrzahl der Berechnungen.

Frau Dipl.-Phys. J. Hahn, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, danke ich für Erstellung und Mithilfe bei der Errechnung der geschätzten Carbenicillin-Spiegel bei Dauerinfusion.

Frau Dipl.-Math. D. Müller, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, stellte mir freundlicherweise das Programm zur Verfügung, mit dem aus der Hemmhof-Größe die Konzentration und Halbwertszeit zu ermitteln ist.

Lebenslauf

Als zweites Kind des damaligen Leutnants Dietrich Hölzel und seiner Ehefrau Barbara, geb. Hensel, wurde ich am 21. November 1944 in Bad Landeck in Schlesien geboren. Nach Schulbesuchen in Berlin, Hamburg und Hannover bestand ich im Februar 1964 das Abitur.

Von April 1964 bis Ende März 1966 gehörte ich der Bundeswehr an. In dieser Zeit arbeitete ich auch im Institut für Wehrmedizin und Hygiene in Koblenz.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1966 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich im April 1967 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach dem Sommersemester 1968 das Physikum und im Dezember 1971 das Medizinische Staatsexamen bestand.

Am 18. Februar 1972 schloß ich die Ehe mit Heidrun Cramer.

Als Medizinalassistent war ich von Anfang April bis Ende Juli 1972 in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik in Mainz und von Anfang August bis Ende November im Kreis-krankenhaus in Idstein tätig. Zur Zeit arbeite ich im Paulinenstift in Wiesbaden.

Die praktischen Versuche für meine Dissertationsarbeit habe ich von 1970 bis 1972 in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik in Mainz unter Anleitung von Herrn Professor Dr. med. D. Höffler durchgeführt.

